Projet de décision d'homologation PRD2011-02

2-méthyl-4-isothiazoline-3-one

(also available in English)

Le 25 mars 2011

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca



ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2011-2F (publication imprimée)
H113-9/2011-2F-PDF (version PDF)

Table des matières

Aperçu

Projet de décision d'homologation relatif à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements, propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation des produits suivants contenant la matière active de qualité technique 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, qui sont destinés à être utilisés comme agent de préservation dans la peinture, les enduits, les fluides métallurgiques, les produits d'entretien ménager et les micelles polymériques, soit le microbicide technique Kordek 573T (Kordek 573T Technical Microbicide) et les microbicides industriels Kordek 573F (Kordek 573F Industrial Microbicide), Kordek LX 5000 (Kordek LX 5000 Industrial Microbicide), Kordek MLX (Kordek MLX Industrial Microbicide), Rocima 550 (Rocima 550 Industrial Microbicide) et Neolone M-10 (Neolone M-10 Industrial Microbicide).

D'après une évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, ces produits ont de la valeur et ne posent pas de risque pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur du microbicide technique Kordek 573T et des microbicides industriels Kordek 573F, Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 et Neolone M-10.

Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre sa décision d'homologation?

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. L'ARLA considère que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette du produit en vue de réduire davantage les risques.

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques rigoureuses et modernes. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de l'environnement). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de prendre une décision finale au sujet de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, l'ARLA examinera tous les commentaires communiqués par le public en réponse au présent document de consultation[3]. Elle publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] sur la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one qui comprendra sa décision, une justification de cette décision, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one?

Le composé 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est une nouvelle matière active proposée pour utilisation comme agent de préservation dans des contenants. Il est destiné à prévenir l'altération bactérienne lorsqu'il est ajouté aux formulations de micelles polymériques, boues minérales, peintures, détergents, agents nettoyants et produits à polir, de même qu'en tant qu'agent de préservation à ajouter aux fluides métallurgiques. La matière active est un biocide à large spectre qui agit en perturbant le métabolisme microbien. Même si l'utilisation de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one en association avec de la 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est déjà homologuée en tant que produit du système intégré pour la préservation en contenant d'un certain nombre de matériaux, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one utilisée seule constitue une nouvelle matière active.

---

[3] « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

[4] « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one peuvent-elles affecter la santé humaine?

Il est peu probable que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one nuise à la santé si elle est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une exposition à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est possible au cours de la manipulation ou de l'application du produit, ou par contact avec des matériaux traités avec le produit utilisé comme agent de préservation. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, l'ARLA prend en compte deux facteurs importants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les personnes peuvent être exposées. Les doses utilisées pour évaluer les risques ont été établies de manière à protéger les sujets les plus sensibles des populations humaines (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme admissibles à l'homologation.

Les études toxicologiques chez des animaux de laboratoire décrivent les effets possibles sur la santé liés à différents degrés d'exposition à un produit chimique et permettent de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective.

Chez les animaux de laboratoire, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est d'une toxicité aiguë élevée par les voies orale et cutanée et d'une toxicité aiguë modérée par inhalation. La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est corrosive pour les yeux et la peau. Elle cause aussi une réaction cutanée allergique. Par conséquent, les mises en garde « DANGER – POISON » ET « CORROSIF POUR LES YEUX ET LA PEAU » devront être inscrites sur l'étiquette. Les préparations commerciales contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one dont la toxicité aiguë est similaire devront aussi présenter les mêmes mises en garde sur leur étiquette respective.

La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ne cause pas le cancer chez les animaux, et il est peu probable qu'elle altère le matériel génétique. Rien n'indique que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one soit dommageable pour le système nerveux, et les effets nocifs sur le système immunitaire sont peu préoccupants. La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one n'entraîne aucune anomalie congénitale chez les animaux. Toutefois, elle a des effets sur le poids corporel, le gain en poids corporel et la consommation alimentaire. Elle cause aussi une irritation au site de contact (peau, estomac ou cavité nasale et poumons) et modifie légèrement les paramètres sanguins.

L'administration de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à des lapines gravides a causé des effets graves (augmentation du nombre de pertes d'embryons ou de fœtus observée lors d'une étude de la toxicité sur le plan du développement) à des doses toxiques pour les mères. Les études de toxicité pour la reproduction réalisées chez le rat mettent en évidence des changements affectant

le poids de certains organes, un retard de maturation sexuelle et de légères diminutions du nombre de naissances vivantes. Dans le cadre de l'évaluation du risque, on tient compte de ces effets lorsqu'il s'agit de déterminer le niveau acceptable d'exposition humaine à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one.

L'évaluation des risques confère une protection contre les effets de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, car elle permet de s'assurer que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés sont bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Résidus dans les aliments et l'eau potable

La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one n'étant proposée pour aucune utilisation alimentaire, aucune évaluation des résidus dans les aliments n'est requise.

Risques liés aux utilisations en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels

Le risque estimatif d'une exposition autre que professionnelle n'est pas préoccupant.

Les conclusions d'une évaluation quantitative du risque chez des particuliers utilisant des peintures et agents nettoyants contenant les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 indiquent que le risque n'est pas préoccupant.

Risques pour les travailleurs du secteur secondaire

Les risques professionnels pour les travailleurs du secteur secondaire ne sont pas préoccupants.

Les travailleurs du secteur secondaire qui manipulent des peintures, des agents nettoyants ou des fluides métallurgiques peuvent être exposés à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one par contact cutané direct ou par inhalation.

Les résultats d'évaluations quantitatives des risques réalisées chez des travailleurs qui manipulent les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 indiquent que le risque professionnel lié à la manipulation de peintures, d'agents nettoyants ou de fluides métallurgiques contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one n'est pas préoccupant.

Risques professionnels liés à la manipulation des microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10

Les risques professionnels ne soulèvent pas de préoccupations lorsque les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective, qui prévoit des mesures de protection.

Une évaluation quantitative des risques réalisée chez des travailleurs qui manipulent les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 indique que le risque pour ces travailleurs n'est pas préoccupant, sous réserve que ces microbicides industriels soient utilisés conformément au mode d'emploi de leur étiquette respective.

Les travailleurs qui mélangent et chargent les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 peuvent être exposés à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one par contact direct avec la peau ou par inhalation. Par conséquent, il faudra donc préciser sur l'étiquette de ces produits que les travailleurs qui accomplissent ces activités doivent revêtir une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues ainsi qu'un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures résistant aux produits chimiques et un masque respiratoire complet approuvé par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one pénètre dans l'environnement?

La matière active 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one entre dans la composition d'un certain nombre de préparations commerciales utilisées comme agents de préservation des matériaux dans les peintures, enduits, fluides métallurgiques, produits d'entretien ménager et micelles polymériques. D'après le profil d'emploi proposé, l'exposition des organismes terrestres et aquatiques devrait être minime. La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et ses quatre principaux produits de transformation entrent dans la catégorie des substances non persistantes à légèrement persistantes en sols aérobies. Des études en laboratoire indiquent que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est stable à l'hydrolyse. Toutefois, compte tenu de sa structure chimique et de sa faible concentration en cours d'utilisation, elle pourrait être sujette à l'altération microbienne en milieu aquatique (y compris les systèmes eau-sédiments), ce qui pourrait aboutir à des concentrations négligeables dans les plans d'eau. De plus, compte tenu d'un temps de dissipation rapide dans le sol, les concentrations dans les eaux souterraines devraient être faibles.

Si l'on se fonde sur le profil d'emploi proposé, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ne devrait pas présenter de risque pour les mammifères sauvages, les oiseaux, les invertébrés et les poissons d'eau douce ou marins, les amphibiens, les algues et les végétaux aquatiques ou terrestres.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et de ses préparations commerciales, soit les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 et Neolone M-10?

En sa qualité de biocide à large spectre d'activité, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one agit en inhibant la croissance des microorganismes putréfiants dans un certain nombre de matériaux à base d'eau.

Lorsqu'elles sont utilisées conformément à leur mode d'emploi, les préparations commerciales, c'est-à-dire les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 et Neolone M-10 incorporées dans le contenant de la formulation de matériaux à base d'eau, peuvent fournir une protection efficace. Ces préparations commerciales, une fois ajoutées aux micelles polymériques, fluides métallurgiques, boues minérales, peintures, détergents, agents nettoyants et produits à polir, à raison de 25 à 150 parties par million de matière active, ont fourni une protection efficace contre un large éventail de bactéries, moisissures et levures. En l'absence d'agents de préservation, ces matériaux étaient sujets à une prolifération bactérienne importante parfois responsable de mauvaises odeurs, d'une décoloration, de changements au niveau du pH et d'une déstabilisation de la formulation du produit. Des données ont été fournies pour un certain nombre de matériaux, comme les fluides métallurgiques et les peintures, dans lesquels des bactéries putréfiantes peuvent s'introduire à plusieurs reprises au cours de la durée de vie du produit (entre le moment où le contenant est ouvert et celui où il est refermé). Ces données démontrent que les préparations commerciales continuent d'assurer une protection efficace contre de multiples inoculations. Même si, à l'heure actuelle, il existe différentes matières actives homologuées pour utilisation comme agents de préservation à incorporer dans le contenant de la formulation de matériaux propices à la croissance bactérienne, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one constitue une solution de rechange qui pourrait éventuellement remédier à certains problèmes liés aux coûts, à la disponibilité ou à la résistance microbienne.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes apposées sur les contenants des pesticides homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Les principales mesures de réduction des risques proposées sur les étiquettes des microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 et Neolone M-10 en vue de réduire au minimum les risques mis en évidence au cours de la présente évaluation sont décrites dans le texte ci-dessous.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

- Toute personne qui manipule les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 en milieu professionnel doit porter l'équipement de protection individuelle complet décrit sur l'étiquette.

Environnement

- Des mises en garde concernant la toxicité pour les organismes aquatiques devront figurer sur l'étiquette.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision finale sur l'homologation de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, l'ARLA prendra en considération tous les commentaires communiqués par le public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet de ce projet de décision pendant 45 jours à compter de la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications (voir les coordonnées sur la page couverture du présent document). L'Agence publiera ensuite un document sur la décision d'homologation, dans lequel seront exposés sa décision, la justification de celle-ci, un résumé des commentaires reçus au sujet de la décision d'homologation proposée, ainsi que ses réponses à ceux-ci.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura arrêté sa décision d'homologation sur la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation fondée sur l'évaluation scientifique présentée dans ce document de consultation. En outre, le public pourra consulter, sur demande, les données d'études mentionnées dans ce document de consultation, qui seront accessibles dans la salle de lecture de l'ARLA, à Ottawa.

Évaluation scientifique

2-méthyl-4-isothiazoline-3-one

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active	2-méthyl-4-isothiazoline-3-one
Utilité	Agent de préservation des matériaux
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée	2-méthylisothiazol-3(2*H*)-one
2. Chemical Abstracts Service	2-méthyl-3(2H)-isothiazalone
Numéro du Chemical Abstracts Service	2682-20-4
Formule moléculaire	C_4H_5NOS
Masse moléculaire	115,16
Formule développée	O S N CH3
Pureté nominale de la matière active	99,0 %

1.2 Propriétés chimiques et physiques de la matière active et de ses préparations commerciales

Produit technique – Microbicide technique Kordek 573T

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Brun pâle, solide
Odeur	Données non disponibles
Plage de fusion	46,7 à 48,3 °C
Point ou plage d'ébullition	Sans objet
Masse volumique (à 25 °C)	1,35 g/ml

Propriété	Résultat
Pression de vapeur (à 20 °C)	0,408 Pa
Constante de la loi de Henry (à 20 °C)	$8,077 \times 10^{-10}$ atm m^3/mole, peut se volatiliser à partir de l'eau ou d'un sol humide
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	pH — λ_{max} (nanomètres) Neutre — 274 Acide — 266, 212 Basique — 274, 215
Solubilité dans l'eau à 20 °C	pH — Solubilité (g/L) 6 — > 574,6 9 — > 489
Solubilité dans des solvants organiques	Solvant — Solubilité (mg/L) Acétate d'éthyle — 562,15 (10 °C) > 1 000 (30 °C) Hexane — 0,9307 (10 °C) 2,4204 (30 °C)
Coefficient de partage *n*-octanol–eau (K_{oe})	Log $K_{oe} \geq 0,486$
Constante de dissociation (pK_a)	Sans objet
Stabilité (température, métaux)	Stable pendant 2 semaines à 54 °C; se décompose entre 162 et 174 °C.

Concentré de fabrication – Microbicide industriel Kordek 573F

Propriété	Résultat
Couleur	Doré
Odeur	Données non disponibles
État physique	Liquide
Type de formulation	Solution
Garantie	2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à 50,0 %
Description du contenant	Bouteilles en polyéthylène haute densité d'une capacité de 4 à 200 L
Masse volumique (à 25 °C)	1,11 g/ml
pH en solution aqueuse à 1 %	3,53
Potentiel oxydant ou réducteur	Sans objet
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant 24 mois si entreposé à 25°C
Caractéristiques de corrosion	Le produit n'est pas corrosif pour le contenant.
Explosibilité	Sans objet

Préparation commerciale – Microbicide industriel Kordek LX 5000

Propriété	Résultat
Couleur	Doré
Odeur	Données non disponibles
État physique	Liquide
Type de formulation	Solution
Garantie	2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à 50,0 %
Description du contenant	Bouteilles en polyéthylène haute densité d'une capacité de 4 à 200 L
Masse volumique (à 25 °C)	1,11g/ml
pH en solution aqueuse à 1 %	3,53
Potentiel oxydant ou réducteur	Sans objet
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant 24 mois si entreposé à 25°C
Caractéristiques de corrosion	Le produit n'est pas corrosif pour le contenant.
Explosibilité	Sans objet

Préparation commerciale – Microbicide industriel Kordek MLX

Propriété	Résultat
Couleur	Transparent à jaune pâle
Odeur	Données non disponibles
État physique	Liquide
Type de formulation	Solution
Garantie	2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à 9,7 %
Description du contenant	Bouteilles en polyéthylène haute densité d'une capacité de 4 à 200 L
Masse volumique (à 25 °C)	1,02 g/ml
pH en solution aqueuse à 1 %	3,87
Potentiel oxydant ou réducteur	Sans objet
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant 24 mois si entreposé à 25 °C
Caractéristiques de corrosion	Le produit n'est pas corrosif pour le contenant.
Explosibilité	Sans objet

Préparation commerciale – Microbicide Rocima 550

Propriété	Résultat
Couleur	Transparent à jaune pâle
Odeur	Données non disponibles
État physique	Liquide
Type de formulation	Solution
Garantie	2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à 9,7 %
Description du contenant	Bouteilles en polyéthylène haute densité d'une capacité de 4 à 200 L
Masse volumique (à 25 °C)	1,02 g/ml
pH en solution aqueuse à 1 %	3,87
Potentiel oxydant ou réducteur	Sans objet
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant 24 mois si entreposé à 25°C
Caractéristiques de corrosion	Le produit n'est pas corrosif pour le contenant.
Explosibilité	Sans objet

Préparation commerciale – Microbicide industriel Neolone M-10

Propriété	Résultat
Couleur	Transparent à jaune pâle
Odeur	Données non disponibles
État physique	Liquide
Type de formulation	Solution
Garantie	2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à 9,7 %
Description du contenant	Bouteilles en polyéthylène haute densité d'une capacité de 4 à 200 L
Masse volumique (à 25 °C)	1,02 g/ml
pH en solution aqueuse à 1 %	3,87
Potentiel oxydant ou réducteur	Sans objet
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant 24 mois si entreposé à 25 °C
Caractéristiques de corrosion	Le produit n'est pas corrosif pour le contenant.
Explosibilité	Sans objet

1.3 Mode d'emploi

Le composé 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est un microbicide à large spectre d'activité utilisé comme agent de préservation dans le contenant des formulations d'un certain nombre de matériaux à base d'eau. Les quatre préparations commerciales connexes peuvent être incorporées

à ces matériaux en fonction d'une certaine plage de doses (tableau 1.3.1). La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est incorporée dans le contenant au moment de la formulation des matériaux, sans qu'aucun autre ajout dans le contenant ne soit nécessaire par la suite, à l'exception des fluides métallurgiques, dans lesquels l'agent de préservation est ajouté à même le réservoir.

Tableau 1.3.1 Utilisations et doses de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one comme agent de préservation incorporé dans le contenant de matériaux

Matériaux	Plage de doses (parties par million de matière active)	Préparation commerciale	Fréquence
Fluides métallurgiques	75 à 150	Kordek LX 5000	Toutes les 1 à 6 semaines
Micelles polymériques	100	Kordek LX 5000, Kordek MLX	Une dose unique
Boues minérales	25 à 50	Kordek MLX	Une dose unique
Peintures et enduits	50 à 65	Rocima 550	Une dose unique
Détergents	25 à 150	Neolone M-10	Une dose unique
Agents nettoyants	25 à 150	Neolone M-10	Une dose unique
Produits à polir	25 à 150	Neolone M-10	Une dose unique

1.4 Mode d'action

Le composé 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one prévient la croissance des bactéries, levures et champignons en perturbant leur activité métabolique. Il inhibe l'activité des enzymes essentielles au cycle de Krebs, ce qui rend les microbes incapables de générer l'énergie dont ils ont besoin pour le maintien de leurs fonctions vitales.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

Les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active et des impuretés dans le microbicide technique Kordek 573T, contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, ont été validées et considérées comme étant acceptables à des fins de dosage.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

La méthode présentée pour l'analyse de la matière active dans les formulations a été validée et jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Le demandeur a mis au point et proposé des méthodes d'analyse par chromatographie liquide à haute performance et spectrométrie de masse en tandem et par chromatographie liquide à haute

performance avec détection des ultraviolets à des fins de collecte de données et d'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en ce qui a trait à la sélectivité, à l'exactitude et à la précision aux limites de quantification respectives des méthodes. Des taux de récupération acceptables (70 à 120 %) ont été obtenus dans les milieux environnementaux. Les méthodes pour l'analyse des résidus sont présentées sommairement au tableau 1 de l'annexe I. Aucune méthode d'analyse des résidus dans des matrices animales et végétales n'était requise pour ce profil d'emploi (agent de préservation des matériaux).

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

Le microbicide technique Kordek 573T contient la matière active 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à une concentration nominale de 99 %. La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est aussi présente dans le microbicide technique Kathon 886 (Kathon 886 Technical Microbicide, numéro d'homologation 21799) actuellement homologué au Canada. Le microbicide technique Kathon 886 comprend, dans un rapport de 1:3, de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et de la 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. À elles seules, ces matières actives constituent 14 % du microbicide technique Kathon 886 (désormais désigné par « Kathon » dans ce texte). Hormis l'absence d'un atome de chlore, la structure de la 2 méthyl-4-isothiazoline-3-one est similaire à celle de la 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazoline-3-one.

La famille des isothiazolinones regroupe des substances chimiques apparentées dotées de propriétés antimicrobiennes à large spectre. Ce sont des composés électrophiles qui se lient aux groupements thiols des protéines et qui inhibent l'activité des enzymes essentielles à la respiration et à la production d'énergie. L'irritation et la sensibilisation cutanées sont des observations toxicologiques couramment liées aux isothiazolinones.

La base de données toxicologiques pour la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one a fait l'objet d'un examen approfondi. Bien que la plupart des études toxicologiques répertoriées dans cette base ont été réalisées avec de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, il a été demandé qu'un lien soit établi avec la base de données toxicologiques sur Kathon, afin de satisfaire aux renseignements exigés concernant les études suivantes : étude de 90 jours sur l'exposition cutanée chez le rat, étude de 90 jours sur l'exposition par inhalation chez le rat, étude d'oncogénicité et de toxicité chronique chez le rat et étude d'oncogénicité chez la souris. Pour évaluer les données demandées, un examen de la base de données et une comparaison des profils toxicologiques de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et de Kathon ont été réalisés. Même si ces études complémentaires présentaient certaines lacunes, dans l'ensemble, les données présentées pour la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, une fois combinées à celles de la base de données sur Kathon, ont été jugées suffisantes pour effectuer une évaluation des risques. La plupart des études ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai et aux bonnes pratiques de laboratoire actuellement reconnus à l'échelle internationale. Bien que certaines de ces études aient été effectuées avant la mise en œuvre des bonnes pratiques de laboratoire, on a toutefois jugé qu'elles contenaient des renseignements valides sur le plan scientifique.

Des études de toxicocinétique par voie orale réalisées chez le rat avec de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one radiomarquée ont révélé une absorption et une excrétion rapide et étendue après l'administration d'une seule dose, faible ou élevée. La plus grande part de la dose administrée a été récupérée au cours des premières 24 heures, principalement dans l'urine. Une étude distincte par canulation des voies biliaires chez le rat a révélé que la plupart des doses administrées récupérées dans les excréments étaient excrétées par la bile, ce qui confirme la conclusion d'une absorption étendue. La radioactivité dans l'air expiré n'a pas été mesurée, mais comme les taux de récupération de la radioactivité étaient élevés, on peut en conclure que seule une petite quantité aurait été excrétée par expiration. Aucune étude sur l'exposition répétée n'était disponible.

Une métabolisation étendue de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one a été observée sans qu'aucun composé d'origine n'ait été trouvé dans les excrétats. La voie métabolique proposée pour la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one procède d'un métabolisme de phase I s'accompagnant d'un clivage oxydant ou réducteur de la molécule (ouvrant ainsi le noyau), suivi d'un métabolisme de phase II au cours duquel les métabolites de la phase I sont conjugués avec des fractions d'acide mercapturique. Quatorze métabolites ont été identifiés et leur structure élucidée. Treize de ces métabolites ont été détectés dans l'urine, principalement de l'acide *N*-méthylmalonamique (M1) et un conjugué de l'acide 3-mercapturique, soit le 3-thiométhyl-*N*-méthyl-propanamide (M12). Les métabolites M2 (principal métabolite dans les excréments), M3 (urine et excréments) et M9 (urine) ont aussi été caractérisés. Treize métabolites fécaux représentant une petite proportion de la dose administrée ont été identifiés, mais non caractérisés. Dans une étude distincte par canulation du canal cholédoque, la plupart des métabolites biliaires identifiés étaient constitués de divers composés conjugués de glutathion, de cystéinylglycine et d'acide D-glucuronique.

Après administration par voie orale, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one radiomarquée a principalement été distribuée dans des tissus fortement vascularisés. Les concentrations dans le sang et le plasma ont culminé après une à trois heures. Un profil cinétique biphasique a été suggéré, avec une demi-vie plasmatique initiale de 3 à 6 heures (dose faible/élevée), suivie d'une demi-vie terminale de 27 à 29 heures (dans les deux groupes). Des niveaux de radioactivité élevés ont été détectés dans les surrénales, le sang total, le cœur, les reins, le foie, les poumons, la rate, et la thyroïde (laquelle présentait des niveaux de radioactivité supérieurs par comparaison aux autres tissus). À 96 heures, les niveaux de radioactivité dans le plasma étaient nettement inférieurs à ceux de nombreux autres tissus, ce qui indique une liaison possible du tissu ou son incorporation au pool de carbone général. Aucune différence marquée entre les sexes n'a été observée, outre le fait que les niveaux de radioactivité étaient généralement plus élevés dans la thyroïde et les gonades des femelles. Après 96 heures, de faibles niveaux de radioactivité étaient toujours présents dans les carcasses. Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une étude distincte de la distribution dans des tissus de souris, même si les concentrations tissulaires étaient plus élevées chez les mâles que chez les femelles.

Des études toxicocinétiques réalisées avec Kathon ont révélé un profil similaire à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, soit une absorption et une excrétion rapide après administration par voie orale. Comme pour la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, M1constituait le principal métabolite. La radioactivité a été distribuée dans le foie, les reins, le cerveau et les testicules. Une étude faisant appel à des doses répétées de Kathon a permis d'observer que 20 % de la dose administrée se

trouvait toujours dans la carcasse après la dernière dose. Cependant, le temps écoulé entre l'administration de la dernière dose et la mesure de la radioactivité n'était pas précisé. Cette absence de précision a soulevé certains problèmes au moment de comparer les résultats des études utilisant une dose unique avec ceux des études faisant appel à des doses répétées. En ce qui concerne les résultats découlant du rapprochement entre les deux bases de données toxicologiques, les données disponibles indiquent que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et Kathon ont des profils toxicocinétiques similaires.

La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one administrée par voie orale s'est montrée d'une toxicité aiguë élevée chez le rat et la souris et d'une toxicité aiguë élevée par voie cutanée chez le rat. Chez le même animal, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one a provoqué des effets modérément toxiques par inhalation, tandis que chez le lapin, elle s'est révélée être corrosive pour les yeux et la peau. Plusieurs études de la sensibilisation cutanée réalisées chez des cobayes au moyen de diverses méthodes d'analyse ont indiqué que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one était un sensibilisant potentiel. Un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques réalisé chez la souris a également été fourni. Les résultats de cette étude étaient similaires à ceux signalés dans la littérature publiée. Cette dernière contenait également des données de tests épicutanés de provocation répétée chez des sujets humains (HRIPT : Human Repeat Insult Patch Test) réalisés chez des sujets volontaires qui confirment le potentiel de sensibilisation de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one (Basketter *et al*., 2005).

Le profil de toxicité aiguë de Kathon est similaire à celui de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Toutefois, Kathon est un peu plus toxique par voie orale et un peu moins par inhalation que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. La différence la plus notable réside dans le fait que le potentiel de sensibilisation de Kathon est supérieur (révélé à la fois par les essais de stimulation locale des ganglions lymphatiques et les tests HRIPT) à celui de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, fait que l'on attribue à la présence de 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazoline-3-one.

Les profils toxicologiques des microbicides industriels Kordek 573F et Kordek LX 5000 (garantie : 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à 50 %) de même que des microbicides industriels Kordek MLX, Rocima 550 et Neolone M-10 (garantie : 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à 9,7 %) étaient similaires à ceux du microbicide technique Kordek 573T.

Le métabolite M1 s'est montré peu toxique par voie orale chez le rat et n'a pas entraîné de sensibilisation cutanée chez la souris.

La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one n'est pas considérée comme étant génotoxique. Des essais de mutation génique sur cellules bactériennes et sur cellules de mammifères (*in vitro*), des tests de synthèse non programmée d'ADN (*in vivo* et *in vitro*) et un test du micronoyau (*in vivo*) ont tous donné des résultats négatifs. Une étude des aberrations chromosomiques (*in vitro*) sur cellules ovariennes de hamsters chinois n'a mis en évidence aucune clastogénicité, sauf à des concentrations cytotoxiques. Un autre test de mutation génique sur cellules bactériennes réalisé avec le métabolite M1 a lui aussi donné des résultats négatifs. Bien que le test de mutation génique sur cellules bactériennes utilisant Kathon s'est révélé positif pour la souche TA100 (uniquement en l'absence d'activation métabolique), tous les autres tests ont donné des résultats

négatifs. Il a donc été conclu que, dans l'ensemble, Kathon n'est pas génotoxique, tout comme la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one.

Des études consistant en l'administration de doses répétées de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ont été réalisées chez le rat et le chien. En plus des études par voie orale chez ces deux espèces, des études par inhalation et par voie cutanée de 90 jours réalisées avec Kathon ont été présentées pour satisfaire aux exigences de données concernant la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Dans la majorité des études par voie orale réalisées pour la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et Kathon, la substance à l'essai était incorporée à de l'eau potable, à l'exception de l'étude chez le chien dans laquelle la substance à l'essai était mélangée aux aliments de l'animal, ce qui explique que l'on ait pu observer, partout dans la base de données, des cas fréquents de diminution de la consommation d'eau, laquelle est sans doute attribuable aux propriétés irritantes de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Les principaux effets toxiques observés après l'administration de doses répétées de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ont été une diminution du poids corporel et du gain en poids corporel. Certains résultats indiquaient aussi une irritation gastrique. Des effets marginaux sur la rate et le cœur ont été observés dans certaines études réalisées avec de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one administrée à des doses de la fourchette supérieure. Dans les études où les doses étaient administrées par gavage, une toxicité systémique et une mortalité accrues ont été observées par comparaison aux études où la substance était incorporée à de l'eau potable et dans lesquelles la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one semblait être mieux tolérée. La même toxicité générale a été observée après l'administration de doses orales répétées lors d'études réalisées avec Kathon, en dépit de signes plus fréquents d'irritation stomacale. Les cas d'irritation cutanée et d'irritation des tissus respiratoires observés lors des études à doses répétées et des études sur l'exposition par voie cutanée et par inhalation, respectivement, ont révélé que Kathon était un irritant potentiel. Des données tirées d'études chez le rat révèlent que la toxicité de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et de Kathon augmentent avec la durée de l'exposition. Cependant, les données fournies n'ont pas permis d'effectuer une comparaison similaire pour d'autres espèces soumises à des essais. Rien n'indique que le sexe ait une incidence sur la sensibilité à l'un ou l'autre des produits chimiques.

Dans le cadre d'une étude de 90 jours chez le rat réalisée avec de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one dans de l'eau potable, on a observé chez les deux sexes une diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire à la dose élevée ainsi qu'une diminution de la glycémie chez les femelles. De légers effets (non nocifs) liés au traitement ont aussi été observés sur la numération des globules rouges, l'hémoglobine et les hématocrites. Au cours de cette étude, le potentiel neurotoxique de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one a été évalué au moyen d'observations cliniques hebdomadaires, d'une batterie d'observations fonctionnelles et de tests de l'activité motrice réalisés à 13 semaines. Aucun effet nocif n'a été observé. Une étude de 90 jours réalisée chez le rat avec administration de Kathon dans de l'eau potable a également permis d'observer des effets sur le poids corporel à la dose élevée. Des effets sur les concentrations protéiques du sang, les taux de sérum glutamo-oxalacétique transaminase, le poids relatif du foie et des reins ainsi qu'une irritation stomacale ont aussi été observés à la dose élevée. Il convient de souligner que la dose élevée de Kathon utilisée dans cette étude, et à laquelle des effets ont été notés sur le poids corporel, était trois fois moins élevée que la dose ayant produit des effets sur le poids corporel lors de l'étude avec la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-

one, ce qui indique que la toxicité du Kathon est supérieure à celle de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one.

Dans une étude de 90 jours sur l'exposition par le régime alimentaire réalisée chez le chien avec de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, une diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire ont été observée à la dose élevée. Des diminutions de la numération des globules rouges, de l'hémoglobine et des hématocrites, significatives sur le plan toxicologique, de même qu'une diminution du calcium dans le sang ont aussi été notées à la dose élevée. Une étude de 90 jours sur l'exposition par le régime alimentaire réalisée chez le chien avec Kathon n'a révélé aucun signe de toxicité, mais cette étude comportait de nombreuses lacunes qui ont empêché toute comparaison avec l'étude chez le chien effectuée avec la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Des difficultés importantes liées à la vérification de la dose dans l'étude réalisée avec la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, probablement dues à la liaison de ce composé avec les protéines dans les aliments, ont fait en sorte que l'étude était inacceptable à des fins réglementaires.

Tel que mentionné précédemment, une étude de 90 jours sur la toxicité par voie cutanée réalisée chez le lapin avec Kathon a été présentée en remplacement d'une étude effectuée avec de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Des augmentations de la fréquence et de la gravité des irritations cutanées liées à la dose ont été observées. Cette étude a été jugée inacceptable à des fins réglementaires en raison de lacunes sur le plan de la méthode et de la réalisation, de même que de l'état de santé des animaux soumis aux essais.

Une étude de 90 jours sur l'exposition par inhalation chez le rat a été réalisée avec Kathon en réponse aux données exigées concernant la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Des rhinites (critère d'effet définissant la dose sans effet nocif observé [DSENO] de l'étude) ont été observées dans la cavité nasale aux doses moyenne et élevée. Les animaux du groupe traité à la dose élevée ont aussi manifesté des signes cliniques de toxicité, une diminution du poids corporel et du gain de poids corporel, une diminution du poids de la rate et du cœur et une hyperplasie lymphoïde des ganglions mésentériques.

En remplacement d'une étude similaire avec la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, le demandeur a présenté une étude (24 mois) de toxicité chronique/d'oncogénicité chez le rat consistant en l'administration de Kathon dans de l'eau potable. Dans cette étude, on a observé une diminution du poids corporel, du gain de poids corporel, de la consommation alimentaire ainsi que différents signes d'irritation stomacale chez les deux sexes. Une augmentation de la densité relative de l'urine a également été notée à la même dose, mais elle a été attribuée à une réduction de la consommation d'eau. Ces effets se sont produits à une dose inférieure à celle de l'étude de 90 jours avec administration de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one dans de l'eau potable. Ces résultats indiquent un effet lié à la durée de l'exposition. Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé.

Une étude de 30 mois sur l'exposition chronique par voie cutanée chez la souris, réalisée avec Kathon, a été présentée en remplacement d'une étude de cancérogénicité avec la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Cette étude a mis en évidence une irritation au site d'application. Bien qu'aucune augmentation du nombre de tumeurs n'ait été observée, l'étude a été jugée

inacceptable à des fins réglementaires en raison de plusieurs lacunes sur le plan de sa conception. Hormis cette lacune, le risque de cancer lié à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one a été considéré, dans l'ensemble, comme étant faible compte tenu des résultats négatifs de l'étude chez le rat, du profil de génotoxicité globalement négatif et des renseignements collectifs sur les isothiazolinones, en tant que famille chimique, ce qui laisse entendre que ces produits chimiques ne sont pas cancérogènes.

Dans une étude bigénérationnelle de toxicité sur le plan de la reproduction par administration de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one dans de l'eau potable réalisée chez le rat, une diminution de la consommation d'eau, du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire ont été observés chez les parents traités à des doses élevées des deux générations. Des effets sur le poids de l'hypophyse et des reins ont aussi été notés à la dose la plus élevée chez les animaux parents. En outre, tout porte à croire que la dose maximale d'essai a entraîné certains effets sur le poids des organes reproducteurs (ovaire, vésicule séminale + les fluides et les glandes coagulantes, queue de l'épididyme, prostate et utérus [s'accompagnant d'une distension intracavitaire de l'utérus]). Ces changements peuvent refléter une réponse liée au traitement. Toutefois, les diminutions de poids corporel observées laissent perplexe quant à l'interprétation de ces observations. Une diminution du nombre de sites d'implantation et une légère diminution du nombre moyen de petits ou de portées ont été observées à la dose élevée chez les animaux de la deuxième génération (F_2). Des effets sur la descendance ont également été observés, notamment une réduction du poids corporel (F_1 et F_2), une maturation sexuelle retardée chez les petits des deux sexes (F_1), une diminution du poids de la rate chez les petits (F_2), une diminution du poids du thymus (F_1 et F_2) et une augmentation du nombre de cas de dilatation du bassinet du rein (F_2). Aucun signe d'une sensibilité accrue des jeunes animaux n'a été observé au cours de cette étude.

Un examen des études de toxicité sur le plan de la reproduction réalisée avec Kathon a été entrepris afin de pouvoir comparer leurs conclusions avec celles des études utilisant la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Une étude complémentaire des effets sur la reproduction portant sur une seule génération de rats réalisée avec Kathon était disponible. Une diminution du poids corporel et du nombre de petits (attribuable à la perte d'une seule portée) a été observée à la dose élevée uniquement. Un résumé des résultats d'une étude bigénérationnelle de toxicité sur le plan de la reproduction avec Kathon a indiqué la présence d'une irritation stomacale à toutes les doses, de même que des effets sur le poids corporel à la dose élevée. Aucun effet sur la reproduction n'a été signalé et les jeunes animaux n'ont pas semblé montrer de signes de sensibilité. En comparant les deux substances chimiques, il semble que le traitement avec la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ait entraîné des effets toxiques sur le plan de la reproduction, contrairement au traitement avec Kathon. Toutefois les effets sur la reproduction dans les études utilisant la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ont été observés à des doses supérieures aux doses d'essai des études utilisant Kathon.

La toxicité potentielle de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one sur le plan du développement a fait l'objet d'une étude chez le rat et le lapin. Chez le rat, des effets toxiques graves (y compris la mortalité) ont été observés à la dose maximale d'essai. Cette dose a donc dû être réduite peu de temps après le début du traitement. Chez les descendants, de nombreux signes cliniques ont été observés, notamment une démarche instable, une hypoactivité, des râles, un halètement et une

respiration laborieuse. Les résultats d'autopsies effectuées chez les descendants ont révélé la présence d'une décoloration rougeâtre dans la partie glandulaire de l'estomac et des poumons, lesquels se caractérisaient par un affaissement incomplet. Chez les animaux ayant survécus au traitement à la dose maximale d'essai, les symptômes suivants ont été observés : râles, halètements, respiration laborieuse, diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire. On n'a noté aucune toxicité sur le plan du développement.

Chez le lapin, des signes de toxicité pour le développement et pour la mère ont été notés, mais uniquement à la dose maximale d'essai. Une diminution de la défécation, du poids corporel et de la consommation alimentaire, ainsi que la présence de zones rouge foncé dans l'estomac ont été observées chez les femelles gravides. Ces effets s'accompagnaient d'une augmentation de la fréquence d'un effet grave, c'est-à-dire des résorptions tardives, parallèlement à une diminution du nombre de fœtus vivants par femelle gravide.

Comme ce fut le cas pour les études de toxicité pour la reproduction, un examen de la toxicité sur le plan du développement réalisé avec Kathon a été entrepris dans le but de comparer les résultats obtenus pour les deux produits chimiques. Une étude de la toxicité sur le plan du développement chez des rats exposés au Kathon n'a mis en évidence aucun effet nocif sur le développement. Dans le cadre de cette étude, on a observé une réduction du gain de poids corporel à la dose maximale d'essai. Deux études de la toxicité pour le développement chez des lapins traités avec Kathon étaient disponibles. Au cours de la première étude, tous les animaux exposés à la dose élevée ont été sacrifiés à l'état de moribond avant le jour de gestation 15. À la dose moyenne, on a observé une diminution du poids corporel et du gain de poids corporel. Les fœtus du groupe de la dose moyenne présentaient des côtes surnuméraires, une ossification partielle des sternèbres et des malformations cardiaques. Dans la seconde étude, réalisée sur différentes souches de lapins, on a observé une mortalité, des effets sur le poids corporel et une irritation stomacale chez les femelles gravides, à toutes les doses. Le groupe d'animaux traités à la dose élevée n'a donné aucune portée, tandis que celui traité à la dose moyenne n'en a donnée qu'une seule. Une augmentation du nombre moyen de résorptions liées à la dose a été observée, mais aucune malformation ou variation chez les fœtus n'a été signalée. Après comparaison des deux produits chimiques, il semble que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one soit légèrement plus toxique pour les rates gravides mais, par contre, en termes de toxicité pour le développement, cette différence n'est pas significative par rapport à Kathon. Chez le lapin, les résultats indiquent que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est moins toxique pour la mère et le développement que ne l'est Kathon.

Dans l'ensemble, au moment de déterminer le caractère adéquat des données soumises sur Kathon afin de servir de complément à la base de données sur la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, plusieurs points ont été mis en évidence. Les propriétés toxicocinétiques de Kathon et de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one sont similaires, et leurs structures chimiques sont étroitement liées. Les profils de toxicité systémique de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et de Kathon sont comparables sous de nombreux aspects. Malgré l'observation de certaines différences sur le plan de la toxicité, Kathon provoque généralement des effets à des doses plus faibles que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Une constatation similaire a été faite quant à la toxicité de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one pour la reproduction et le développement. En effet, même si la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one semble entraîner une toxicité plus marquée sur le plan de la reproduction que

Kathon, cette toxicité n'est observée qu'à des doses élevées. Aucun de ces deux produits chimiques n'est génotoxique. Bien que deux des études réalisées avec Kathon soumises en complément de la base de données de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one aient été jugées inacceptables (étude par exposition cutanée de 90 jours et étude de cancérogénicité de 30 mois chez la souris), les renseignements obtenus à partir des bases de données combinées étaient suffisants pour caractériser le profil de risque de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one.

Les résultats des études toxicologiques réalisées sur des animaux de laboratoire avec de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et de ses préparations commerciales connexes sont résumés aux tableaux 2 et 3 de l'annexe I. Les critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentés au tableau 4 de l'annexe I.

Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA les incidents, notamment les effets nocifs sur la santé et l'environnement, dans des délais déterminés. Les renseignements relatifs aux déclarations d'incident sont accessibles sur le site Web de l'ARLA. Les incidents liés à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et à Kathon au Canada et aux États-Unis ont fait l'objet d'une recherche et d'un examen.

Aucun incident par suite de l'exposition à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one n'a été signalé au Canada ou aux États-Unis.

En date du 6 janvier 2011, quatre incidents survenus chez des travailleurs à la suite d'une exposition accidentelle à des produits contenant le microbicide Kathon ont été signalés au Canada. Les effets les plus fréquemment signalés ont été une irritation cutanée (4 incidents), des brûlures (2 incidents), des cloques (1 incident), de la douleur (1 incident) et des démangeaisons ou picotements de la peau (1 incident). Aucun lien de cause à effet n'a été établi pour les effets observés dans les déclarations d'incident. Toutefois, ces effets concordent avec une surexposition à une isothiazolinone provoquant une irritation cutanée et, possiblement, une sensibilisation cutanée.

En Californie, 18 incidents liés à Kathon ont été signalés pour la période de 1992 à 2008. Ces expositions à Kathon, pour la plupart accidentelles ou, dans certains cas, attribuables à une mauvaise hygiène industrielle, ont fait l'objet de déclarations où l'on signalait des brûlures, des éruptions cutanées, des cloques et d'autres formes d'irritation cutanée. Un cas de malaises à l'estomac et de vomissements par suite d'une exposition cutanée a également été signalé. Une autre déclaration d'incident faisait état d'une vision brouillée résultant d'une exposition oculaire.

Quatre incidents impliquant une isothiazoline non identifiée ont été déclarés par la United States Environmental Protection Agency (EPA). À la suite d'une exposition accidentelle à des désinfectants contenant de l'isothiazoline, des travailleurs ont signalé une inflammation et une irritation et, dans le cas de certains d'entre eux, des cloques sur la partie exposée. Un travailleur a également signalé des maux de tête.

L'ARLA a conclu que les renseignements contenus dans ces déclarations d'incident concordaient avec les données sur la toxicité de la base de données actuelle, bien qu'ils n'aient aucune incidence sur l'évaluation des risques. Des renseignements détaillés sur ces incidents sont accessibles sur consultation du Registre public de l'ARLA.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour évaluer les risques liés à la présence éventuelle de résidus dans les aliments ou issus des produits utilisés dans ou en périphérie des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil, afin de tenir compte de l'intégralité des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que du risque de toxicité prénatale et postnatale. Il se peut qu'un facteur différent soit établi en se fondant sur des données scientifiques fiables.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données toxicologiques sur le plan de la toxicité pour les nourrissons et les enfants, cette base contenait des données complètes sur la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, de même que toutes les études complémentaires requises, notamment des études de la toxicité sur le plan du développement chez le rat et le lapin ainsi qu'une étude bigénérationnelle de la toxicité pour la reproduction chez le rat.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale potentielle, on n'a observé aucun signe de sensibilité chez les petits au cours de l'étude bigénérationnelle de toxicité sur le plan de la reproduction. Chez les animaux parents et leur descendance, des effets sur le poids corporel et le poids de certains organes ont été observés à la dose maximale d'essai. Une augmentation du nombre de cas de dilatation du bassinet du rein et un retard sur le plan de la maturation sexuelle ont aussi été constatés chez les descendants à la dose maximale d'essai. Dans une étude de toxicité pour le développement réalisée chez le rat, une toxicité systémique marquée a été observée chez les femelles gravides à la dose maximale d'essai, malgré l'absence d'une toxicité sur le plan du développement. Le même type d'étude réalisée chez le lapin a mis en évidence un nombre accru de résorptions tardives s'accompagnant d'une réduction du nombre de fœtus vivants par femelle gravide en présence d'une toxicité maternelle (par exemple, diminution de la défécation, du poids corporel et de la consommation alimentaire, et présence de zones rouge foncé dans l'estomac) à la dose maximale d'essai.

Dans l'ensemble, la base de données est suffisante pour déterminer la sensibilité des jeunes. La sensibilité chez les jeunes animaux est peu préoccupante, et les effets ont été adéquatement caractérisés. Les résorptions tardives (accompagnées d'une réduction du nombre de fœtus vivants par femelle gravide) ont été considérées comme étant des critères d'effet grave, même si les préoccupations à ce sujet ont été atténuées par la présence d'une toxicité maternelle. Par conséquent, le facteur de la LPA a été réduit à 3 au moment d'utiliser les données de l'étude de toxicité sur le plan du développement chez le lapin afin d'établir un point de départ pour l'évaluation des risques chez les femmes en âge de procréer. Lorsque l'on estimait que le critère d'effet choisi permettait de remédier aux préoccupations quant à la toxicité prénatale et postnatale, le facteur de la LPA était alors réduit à 1.

3.2 Détermination de la dose aiguë de référence

Puisque la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ne fait l'objet d'aucune utilisation alimentaire, il n'a pas été nécessaire de déterminer une dose aiguë de référence.

3.3 Détermination de la dose journalière admissible

Aucune dose journalière admissible n'a été établie pour la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, puisque cette substance n'est visée par aucune utilisation alimentaire.

3.4 Évaluation des risques en milieux professionnels et résidentiels

3.4.1 Critères d'effet toxicologique

Exposition par voie cutanée à court terme

L'étude de la toxicité sur le plan du développement réalisée chez le lapin a été choisie pour évaluer les risques d'exposition à court terme par voie cutanée chez les consommateurs. Comme cette étude était inacceptable à des fins réglementaires, il a fallu recourir à une étude de l'exposition par voie orale pour l'évaluation des risques. Cette étude a permis d'observer une diminution de la défécation, du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les femelles gravides traitées à la dose de 30 mg/kg p.c./j, ainsi que la présence de zones rouge foncé dans l'estomac. Ces effets s'accompagnaient d'une augmentation de l'incidence d'un effet grave, à savoir des résorptions tardives (accompagnées d'une réduction du nombre de fœtus vivants par femelle gravide) survenant à la dose toxique pour la mère. Une DSENO de 10 mg/kg p.c./j a été établie.

La marge d'exposition (ME) cible pour ces scénarios est de 300. Cette ME cible intègre les facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique, respectivement, ainsi qu'un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 prescrit par la LPA pour les raisons mentionnées à la section 3.1.1. (*Caractérisation des risques selon la* Loi sur les produits antiparasitaires). On estime que l'étude de la toxicité sur le plan du développement réalisée chez le lapin et la ME choisies permettent de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les travailleuses exposées ainsi que leurs nourrissons allaités et leur fœtus.

Exposition par voie cutanée à long terme

En l'absence d'une étude sur la toxicité par voie cutanée à long terme, l'étude sur la toxicité par voie orale de deux ans réalisée chez le rat en utilisant Kathon a été retenue pour évaluer les risques d'une exposition par voie cutanée à long terme en milieux professionnels et résidentiels. À la dose de 6,6 mg/kg p.c./j, une diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire, de même que différents signes d'irritation au niveau de l'estomac ont été observés chez les deux sexes. Une DSENO de 2,0 mg/kg p.c./j a été établie.

La ME cible, égale à 100, intègre les facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. On considère que l'étude de la toxicité par voie orale de 2 ans chez le rat et la ME retenues permettent de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les travailleuses exposées ainsi que leurs nourrissons allaités et leurs fœtus. Dans le cas des scénarios d'exposition en milieu résidentiel, le facteur de la LPA a été réduit à 1 pour les raisons mentionnées à la section 3.1.1. (*Caractérisation des risques selon la* Loi sur les produits antiparasitaires).

Exposition par inhalation à court terme

On a retenu l'étude de l'exposition par inhalation de 90 jours réalisée chez le rat avec Kathon pour estimer l'évaluation des risques chez les consommateurs exposés par inhalation à court terme. À la concentration de 1,15 µg/L, des cas de rhinite dans la cavité nasale ont été observés. Une DSENO de 0,34 µg/L a été établie. Cette dose est considérée comme étant équivalente à 0,06 mg/kg p.c./j.

La ME cible est de 100. Elle intègre les facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, de même qu'un facteur de 1 prescrit par la LPA pour les raisons indiquées à la section 3.1.1. (*Caractérisation des risques selon la* Loi sur les produits antiparasitaires). On considère que l'étude de 90 jours sur l'exposition par inhalation réalisée chez le rat et la ME retenues permettent de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les travailleuses exposées ainsi que leurs nourrissons allaités et leurs fœtus.

Exposition par inhalation à long terme

On a retenu l'étude de l'exposition par inhalation de 90 jours réalisée chez le rat avec Kathon pour estimer l'évaluation des risques d'exposition à long terme par inhalation. Aucune étude sur l'exposition à long terme par inhalation n'était disponible pour la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ou pour Kathon. Dans le cadre de l'étude de 90 jours, des cas de rhinite dans la cavité nasale ont été observés. Une DSENO de 0,34 µg/L a été établie pour cette étude. Cette dose est considérée comme équivalente à 0,06 mg/kg p.c./j

La ME cible a été établie à 300. Elle intègre des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, de même qu'un facteur d'incertitude de 3. Ce dernier facteur a été utilisé parce qu'il était nécessaire d'extrapoler le scénario de l'exposition à court terme à celui d'une exposition à long terme, compte tenu d'indications dans la base de données selon lesquelles la toxicité augmentait avec la durée de l'exposition. On estime que l'étude de 90 jours sur l'exposition par inhalation et la ME retenues permettent de protéger les travailleuses exposées ainsi que leurs nourrissons allaités et leurs fœtus.

Ingestion orale autre qu'à des fins alimentaires (enfants, court terme)

On a retenu l'étude de toxicité sur le plan du développement réalisée chez le lapin pour évaluer les risques chez les enfants exposés par ingestion accidentelle. À la dose de 30 mg/kg p.c./j, on a observé une diminution de la défécation, du poids corporel et de la consommation alimentaire

ainsi que la présence de zones rouge foncé dans l'estomac des mères. Ces observations sont considérées comme des critères d'effet pertinents dans le cadre de l'évaluation des risques pour les enfants. Une DSENO de 10 mg/kg p.c./j a été établie.

La ME cible de 100 intègre des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, de même qu'un facteur de 1 prescrit par la LPA (pour les raisons mentionnées à la section 3.1.1., *Caractérisation des risques selon la* Loi sur les produits antiparasitaires).

Sensibilisation cutanée

Compte tenu des résultats positifs obtenus pour la sensibilisation cutanée lors des études, du fait que le potentiel de sensibilisation des isothiazolinones est bien connu et des profils d'emploi de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, on a estimé qu'il était approprié de procéder à une évaluation du risque de sensibilisation. Une approche quantitative de la sensibilisation a été adoptée sachant qu'un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques réalisée avec la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one était disponible. Pour l'évaluation du risque, on a jugé approprié d'utiliser la valeur de la concentration d'élicitation 3× (concentration la plus faible qui augmente d'un facteur de 3 l'élicitation des lymphocytes ganglionnaires) de 0,86 % (équivalente à 215 $\mu g/cm^2$) établie lors de l'étude.

La ME cible de 100 intègre des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. À titre de mesure de confirmation, les données publiées obtenues chez des sujets humains (tests HRIPT) ont aussi été prises en considération. Un seuil de sensibilisation de 15 $\mu g/cm^2$ a été signalé chez l'humain. Pour les données chez l'humain, la ME cible est de 10; elle intègre un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité intraspécifique.

Évaluation des risques de cancer

En l'absence de signes de cancérogénicité, il n'a pas été nécessaire de procéder à une évaluation des risques de cancer.

3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

Les expositions professionnelles ou secondaires des travailleurs aux préparations commerciales se produiront à long terme, principalement par voie cutanée et par inhalation.

L'exposition en milieu résidentiel à des préparations commerciales se produira par voie cutanée, par inhalation et par ingestion accidentelle. Elle se caractérise par une période d'exposition de courte durée, sauf dans le cas d'une exposition à des vêtements nettoyés avec des détergents à lessive, que l'on peut considérer comme un scénario d'exposition à long terme.

3.4.3 Absorption cutanée

Une étude de l'exposition par absorption cutanée (*in vitro*) réalisée chez des sujets humains a été présentée. Tel qu'il est mentionné dans la fiche de projet *International Harmonization Position Paper on Methodology Issues* sous l'égide de l'Accord de libre échange nord-américain (publiée le 18 janvier 1999), les études de l'exposition par absorption cutanée *in vitro* ne sont pas suffisamment validées pour servir de base à des estimations de l'exposition systémique dans le cadre d'évaluations des risques. Qui plus est, l'étude comportait plusieurs limites qui la rendaient inacceptable. Par conséquent, une valeur d'absorption cutanée de 100 % est recommandée.

3.4.4 Exposition professionnelle et risques connexes

Selon les cas, les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 seraient ajoutés à la formulation dans le contenant par l'intermédiaire de dispositifs automatisés dotés de compteurs, ou encore manuellement. Un risque d'exposition aux microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 est présent au cours du chargement, du transfert ou des activités d'entretien des systèmes. Ces préparations commerciales pourraient être utilisées tout au long de l'année, de telle sorte que les travailleurs pourraient subir une exposition à long terme à ces pesticides.

Les estimations de l'exposition chez les travailleurs qui chargent et transfèrent les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 dans les systèmes de transformation utilisés pour la fabrication de micelles polymériques, de boues minérales, de fluides métallurgiques, de peintures et d'agents nettoyants sont tirées de l'étude de l'évaluation de l'exposition à des agents antimicrobiens effectuée par la Chemical Manufacturing Association.

Le tableau qui suit présente les estimations de l'exposition et les ME pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application.

Tableau 3.4.1 Estimation de l'exposition des préposés au mélange et au chargement pour des scénarios d'utilisation en système ouvert

Scénario	Exposition quotidienne par voie cutanée[b] (mg/kg p.c./j)	Exposition quotidienne par inhalation[b] (mg/kg p.c./j)	ME par voie cutanée[c]	ME par inhalation
Une seule couche de vêtements	0,1034	0,001	14	58
Une combinaison résistant aux produits chimiques et un masque respiratoire	0,01034	0,0001	193	580

a. Ajout d'un facteur de protection de 90 % aux données sur l'exposition de la Chemical Manufacturing Association pour le port d'une combinaison résistant aux produits chimiques et d'un masque respiratoire.
b. Valeurs de l'exposition quotidienne tirées des données sur l'exposition de la Chemical Manufacturing Association liées à des scénarios d'utilisation en système ouvert.

c. DSENO de 2,0 mg/kg p.c./j pour l’exposition cutanée à long terme tirée d’une étude de 2 ans réalisée chez le rat avec de la 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one/2-méthyl-4-isothiazolin-3-one; ME cible = 100
d. DSENO de 0,058 mg/kg p.c./j pour l’exposition par inhalation à long terme tirée d’une étude de 90 jours réalisée chez le rat avec de la 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one; ME cible = 300

Les ME pour l’équipement de type système ouvert sont acceptables (> 100 par voie cutanée et > 300 par inhalation) avec l’ajout d’une combinaison résistant aux produits chimiques et d’un masque respiratoire.

3.4.5 Exposition secondaire et risques pour les travailleurs et les particuliers

3.4.5.1 Ouvrier de l’industrie de la métallurgie

Un risque d’exposition secondaire est présent chez les ouvriers de l’industrie de la métallurgie qui manipulent des fluides traités avec le microbicide industriel Kordek LX 5000. Une exposition à long terme est possible principalement par voie cutanée et par inhalation.

La méthode pour estimer l’exposition par voie cutanée s’inspire de la Risk Assessment Guidance for Superfund de l’EPA. La méthode présume qu’il y a immersion de certaines parties du corps dans le fluide traité à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Aux fins de cette évaluation de l’exposition, on suppose que la surface corporelle exposée de l’ouvrier correspond à celle des mains et des avant-bras (2 077 cm^2). Bien qu’il soit peu probable que les mains et les avant-bras des ouvriers de l’industrie de la métallurgie soient plongés pendant dix heures consécutives dans des fluides métallurgiques traités, on suppose que le contact avec ces fluides se produit tout au long de la journée de travail. Une journée de travail de 10 heures a été considérée comme appropriée, puisque le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) laisse entendre qu’une semaine de travail de 40 heures pourrait être constituée de quatre quarts de travail de 10 heures.

L’équation utilisée pour estimer l’exposition cutanée des ouvriers de l’industrie de la métallurgie est la suivante :

$$\mathbf{E = ([FA \times K_p \times SC \times FP} \times C_{eau} \times \mathbf{FC \times (T/(1+B) + 2\tau(1 + 3B + 3B^2/(1 + B)^2])/p.c.}$$

où

E = exposition cutanée totale (mg/kg p.c./j)
FA = fraction d’eau absorbée (adimensionnelle, valeur par défaut = 1)
K_p = coefficient de perméabilité (cm/h); le détail des calculs figure à l’annexe II.
SC = surface de contact; en présumant un contact des mains et des avant-bras (2 077 cm^2)
FP = facteur de protection que confèrent les vêtements; valeur par défaut de 1, qui tient compte du fait que les mains et les avant-bras peuvent ne pas être protégés par des vêtements.
C_{eau} = concentration de la matière active dans l’eau (dose d’application maximale autorisée; 150 parties par million [ppm] [mg/L])
FC = facteur de conversion pour convertir les cm^3 en L; 0,001 L = 1 cm^3
T = durée d’une journée de travail (heures/événement); 10 h/j
B = ratio adimensionnel de deux coefficients de perméabilité (un pour la couche cornée et l’autre pour l’épiderme; le détail des calculs figure à l’annexe II.

τ = temps de réponse par événement (h/événement); le détail des calculs figure à l'annexe II.
p.c. = poids corporel (70 kilogrammes [kg])

Le tableau suivant présente l'estimation de l'exposition cutanée calculée pour les ouvriers de l'industrie de la métallurgie.

Tableau 3.4.2 Estimation de l'exposition cutanée chez les ouvriers de l'industrie de la métallurgie

Exposition cutanée totale (mg/kg p.c./j)[a]	Marge d'exposition[b]
$8,2 \times 10^{-3}$	242

a. Voir l'annexe I pour le détail du calcul de l'exposition cutanée.
b. Fondé sur une DSENO de 2,0 mg /kg p.c./j tirée d'une étude sur l'exposition cutanée à long terme (2 ans) chez des rats exposés à de la 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one/2-méthyl-4-isothiazolin-3-one; ME cible = 100

L'équation utilisée pour estimer l'exposition par inhalation chez les ouvriers de l'industrie de la métallurgie est la suivante (notes trechniques d'orientation, 2007) :

$$\mathbf{E = C_{air} \times \% \; m.a. \times TI \times DE/p.c.}$$

où

C_{air} = concentrations dans l'air signalées pour les aérosols de fluides métallurgiques chez les travailleurs américains de l'industrie automobile (Greaves *et al*., 1997)
% m.a. = pourcentage de la matière active ajoutée au fluide métallurgique
TI = taux d'inhalation à l'heure; faible taux d'activité
DE = durée de l'exposition; présumée être de 10 h/j
p.c. = poids corporel (70 kg)

Pour estimer l'exposition par inhalation, on fait appel au modèle d'exposition par inhalation fondé sur la concentration dans l'air, le pourcentage de matière active disponible, les taux d'inhalation et la durée de l'exposition. La concentration dans l'air, spécifique aux ouvriers de l'industrie de la métallurgie, est tirée de la littérature (Greaves *et al*., 1997). Les concentrations de fluides métallurgiques aérosolisés estimées pour les travailleurs de l'industrie automobile ont été mesurées et déclarées pour environ 1 000 machinistes de l'industrie de la métallurgie. Le but de cette étude était de mesurer les particules métallurgiques capables de pénétrer dans le larynx (particules thoraciques) et dans la région alvéolaire des poumons (particules inhalables). D'après les résultats de l'étude consistant en l'examen des vapeurs pouvant être inhalées à partir de d'huiles de coupe solubles et synthétiques, une valeur pour la concentration dans l'air de 0,55 mg/m^3, tirée des valeurs de l'exposition à des huiles solubles, est jugée appropriée pour le calcul de l'exposition par inhalation chez les ouvriers de l'industrie de la métallurgie. Cette valeur représentait la concentration moyenne pondérée en fonction du temps maximale pour des fluides métallurgiques potentiellement traités avec un agent antimicrobien.

Le tableau 3.4.3 présente l'estimation de l'exposition par inhalation chez les ouvriers de l'industrie de la métallurgie.

Tableau 3.4.3 Estimation de l'exposition par inhalation chez les ouvriers de l'industrie de la métallurgie

Concentrations dans l'air (mg/m^3)	% matière active	Taux d'inhalation (m^3/h)	Durée de l'exposition (h/j)	Exposition quotidienne par inhalation (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition[a]
0,55	0,015	1,0	10	$1,2 \times 10^{-5}$	4 921

a. La DSENO de 0,058 mg/kg p.c./j pour l'inhalation à long terme est tirée de l'étude de 90 j sur l'exposition par inhalation à de la 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one; la ME cible = 300

Les estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation chez les ouvriers de l'industrie de la métallurgie dépassent les ME cibles (> 100 par voie cutanée; > 300 par inhalation).

3.4.5.2 Peintres (professionnels et particuliers)

Un risque d'exposition est présent chez les peintres professionnels et les particuliers qui appliquent de la peinture traitée avec les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX ou Rocima 550. Les microbicides industriels Kordek LX 5000 et Kordek MLX sont proposés pour utilisation dans les micelles polymériques. Selon le demandeur, ces microbicides devraient représenter tout au plus 50 % du contenu du produit final. Le microbicide industriel Kordek MLX est également proposé pour utilisation dans les boues minérales, les peintures, la production de papier et les matériaux de construction. Le demandeur a indiqué que les boues minérales peuvent être ajoutées aux peintures et constituer jusqu'à 30 % de leur formulation finale, ce qui signifie que 80 % du produit final pourrait être composée de micelles polymériques et de boues minérales traitées à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Aux doses d'application maximales, le produit final pourrait contenir un maximum de 120 ppm de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one.

Le microbicide industriel Rocima 550 est proposé comme agent de préservation à incorporer dans le contenant de la formulation des peintures et des enduits, à raison d'une dose de 50 à 75 ppm de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. L'évaluation du risque était centrée sur les peintures, représentatives d'un scénario d'exposition maximale, comparativement à celui lié aux boues minérales destinées à être utilisées dans les matériaux de construction et le papier.

Les estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation chez les peintres professionnels et les particuliers ont été générées à partir des données de la Pesticide Handlers Exposure Database (version 1.1, 2002).

L'exposition chez les professionnels qui appliquent des peintures contenant les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX ou Rocima 550 devrait se produire à long terme et principalement par voie cutanée et par inhalation. Les estimations de l'exposition chez les

peintres professionnels sont calculées en tenant compte du fait que le peintre ne porte qu'une seule couche de vêtements et pas de gants.

L'exposition des particuliers qui appliquent de la peinture contenant les microbicides Kordek LX 5000, Kordek MLX ou Rocima 550 devrait se produire à court terme et principalement par voie cutanée et par inhalation. Pour les estimations de l'exposition chez les particuliers qui appliquent des peintures, on présume que ces derniers sont vêtus d'une culotte courte, d'un vêtement à manches courtes et qu'ils ne portent pas de gants.

Les expositions par voie cutanée et par inhalation ont été estimées en combinant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulée par jour, en présumant un taux d'absorption de 100 %. La valeur de l'exposition a ensuite été normalisée en mg/kg p.c./j pour un adulte pesant 70 kg.

Tableau 3.4.4 Estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation chez les peintres (professionnels et particuliers)

Scénario	Concentration de la matière active (mg/L ou ppm)	Quantité manipulée par jour[a] (L)	Exposition quotidienne par voie cutanée[b] (mg/kg p.c./j)	Exposition quotidienne par inhalation[c] (mg/kg p.c./j)	$ME_{cutanée}$[d]	$ME_{respiratoire}$[e]
Peintres professionnels					**Cible = 100**	**Cible = 300**
Pistolet à peinture sans air	120	187,5	$2,7 \times 10^{-2}$	$3,4 \times 10^{-4}$	73	172
	75		$1,7 \times 10^{-2}$	$2,2 \times 10^{-4}$	117	268
	65		$1,5 \times 10^{-2}$	$1,9 \times 10^{-4}$	135	310
Pinceau	120	18,7	$1,2 \times 10^{-2}$	$3,4 \times 10^{-5}$	159	1 688
Particuliers (usage résidentiel)					**Cible = 300**	**Cible = 100**
Pistolet à peinture sans air	120	56,8	$1,8 \times 10^{-2}$	$1,0 \times 10^{-5}$	10 372	20 555
Pinceau		7,57	$6,7 \times 10^{-3}$	$9,6 \times 10^{-6}$	1 498	6 015
Aérosol		1,01	$9,6 \times 10^{-4}$	$2,87 \times 10^{-6}$	565	556

a. Les valeurs pour les peintres professionnels sont tirées d'une étude réalisée par l'ARLA en vue d'estimer les utilisations professionnelles de peintures; les valeurs par défaut pour les particuliers qui appliquent des peintures proviennent d'une procédure normalisée de fonctionnement (en milieu résidentiel) produite par l'EPA (1997).

b. Exposition cutanée = ([dose d'application [mg/L] × volume manipulé [L] × données d'exposition de la Pesticide Handlers Exposure Database [mg/kg m.a. manipulée] × 1×10^{-6} kg/mg)/p.c. (70 kg)

c. Exposition par inhalation = ([dose d'application [mg/L] × volume manipulé [L] × données d'exposition de la Pesticide Handlers Exposure Database [mg/kg m.a. manipulée] × 1×10^{-6} kg/mg)/p.c. (70 kg)

d. $ME_{cutanée} = DSENO_{cutanée}$ (mg/kg p.c./j)/exposition cutanée (mg/kg p.c./j); DSENO (long terme) = 2,0 mg/kg p.c./j; DSENO (court terme) = 10 mg/kg p.c./j

e. $ME_{inhalation} = DSENO_{inhalation}$ (mg/kg p.c./j)/exposition par inhalation (mg/kg p.c./j); DSENO (toutes les durées) = 0,058 mg/kg p.c./j

Les estimations des expositions par voie cutanée et par inhalation ont atteint les ME, pour tous les scénarios, à l'exception des peintres professionnels qui appliquent des peintures au moyen d'un pistolet à peinture sans air. La concentration maximale dans la peinture (produit final) ne peut donc pas dépasser 65 mg/L (ou ppm) de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. D'après les proportions de micelles polymériques et de boues minérales dans le produit final, ces valeurs corroborent une concentration maximale de 100 ppm de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one pour les micelles polymériques et, dans le cas des boues minérales, une concentration maximale de 50 ppm de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one.

3.4.5.3 Détergents (professionnels et résidentiels)

L'exposition des nettoyeurs professionnels devrait survenir à long terme par voie cutanée et par inhalation, tandis que celles des particuliers devraient se produire par les mêmes voies d'exposition, mais à court terme.

Le risque d'exposition cutanée chez les nettoyeurs professionnels a été calculé d'après l'orientation fournie par le projet européen HERA (Human and Environmental Risk Assessment). Les paramètres représentatifs de l'exposition au Canada ont été utilisés comme données d'entrée lors de la présente évaluation des risques. Le calcul du risque d'exposition cutanée est fondé sur l'équation suivante :

$$\mathbf{E = SC \times EF \times AC \times C_{m.a.} \times DE/p.c.}$$

où

E = exposition cutanée potentielle (mg/kg p.c./j)
SC = surface de contact cutané; en présumant un contact des mains et des avant-bras ($2\,077\ cm^2$, Accord de libre échange nord-américain, 1999)
EF = épaisseur du film, $2{,}1 \times 10^{-3}$ cm, paramètre tiré du DERMAL Model for general purpose cleaners (1995) de l'EPA
AC = absorption cutanée; absorption cutanée présumée être de 100 %
$C_{m.a.}$ = concentration de la matière active; $0{,}15\ mg/cm^3$ = 150 ppm
DE = durée de l'exposition par jour; 8 h/24 h = 0,33 j

Le tableau 3.4.5 présente l'estimation de l'exposition cutanée calculée pour les nettoyeurs professionnels.

Tableau 3.4.5 Estimation de l'exposition cutanée pour les nettoyeurs professionnels

Exposition cutanée (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition[a] (cible = 100)
0,003	648

a. $ME_{cutanée}$ = $DSENO_{cutanée}$ (mg/kg p.c./j)/exposition cutanée (mg/kg p.c./j); DSENO de 2,0 mg/kg p.c./j tirée d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat avec de la 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one/2-méthyl-4-isothiazolin-3-one; ME cible = 100

Les estimations de l’exposition cutanée chez les nettoyeurs professionnels dépassent la ME cible de 100. Il s’agit d’une estimation très prudente, puisqu’elle repose sur l’hypothèse que les nettoyeurs professionnels manipuleront le produit concentré pendant une période ininterrompue de 8 heures.

L’exposition cutanée des particuliers à des produits d’entretien ménager a été calculée d’après le logiciel DERMAL Model for general purpose cleaners (1995) de l’EPA. Deux scénarios ont été pris en considération au moment d’estimer l’exposition; les agents nettoyants tout usage et les détergents à lessive utilisés pour le lavage à la main. Même si les équations pour l’estimation de l’exposition cutanée sont identiques, les données d’entrée utilisées pour estimer l’exposition sont propres à chaque scénario. L’équation repose sur l’hypothèse que l’agent nettoyant tout usage sera utilisé sans être dilué, alors qu’une valeur de dilution par défaut est utilisée pour les détergents à lessive. La surface de contact cutanée pour les agents nettoyants tout usage est présumée être celle équivalente à celle de deux mains, alors qu’une surface plus grande est prise en considération pour les détergents à lessive, afin de tenir compte du fait que les avant-bras peuvent aussi être immergés dans l’eau au cours du lavage à la main. Tous les scénarios de nettoyage sont fondés sur des activités de nettoyage réalisées par des adultes uniquement. Le calcul repose sur l’équation suivante :

$$\mathbf{E = FM \times SC \times EF \times DF \times RD \times FC/p.c.}$$

où

E	=	exposition cutanée (mg/kg p.c./j)
FM	=	fraction massique de la matière active (0,015 % = 150 ppm)
SC	=	surface de contact cutané; en présumant pour les agents nettoyants tout usage une surface de contact avec les mains de 904 cm^2 et, pour les détergents, une surface de contact avec les mains et les avant-bras (2 077 cm^2)
EF	=	épaisseur du film, $2,1 \times 10^{-3}$ cm (agents nettoyants tout usage) et $4,99 \times 10^{-3}$ cm (détergents à lessive); valeurs par défaut tirées du DERMAL Model de l’EPA
DF	=	densité de la formulation; 1,02 g/ml
RD	=	rapport de dilution; présumé être de 1 pour les agents nettoyants tout usage et de $1,85 \times 10^{-3}$ pour les détergents à lessive liquides, d’après les valeurs par défaut fournies dans le DERMAL Model de l’EPA
FC	=	facteur de conversion des g en mg; 1 000 mg = 1 g
p.c.	=	poids corporel (70 kg)

Le tableau qui suit présente les estimations de l’exposition cutanée calculées pour les particuliers utilisant des agents nettoyants.

Tableau 3.4.6 Estimations de l'exposition cutanée chez les particuliers utilisant des agents nettoyants

Scénario	Exposition cutanée (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition (Cible = 300)
Agents nettoyants tout usage	$4,1 \times 10^{-3}$	2 410
Détergents à lessive liquide	$4,2 \times 10^{-5}$	238 615

a. $ME_{cutanée}$ = $DSENO_{cutanée}$ (mg/kg p.c./j)/exposition cutanée (mg/kg p.c./j); DSENO de 10,0 mg/kg p.c./j tirée d'une étude de la toxicité sur le plan du développement réalisée chez le lapin avec de la 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one; ME cible = 300

Les marges d'exposition pour les particuliers qui utilisent des agents nettoyants contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one sont acceptables puisque les ME estimées sont supérieures à 300.

Les estimations de l'exposition par inhalation à des agents nettoyants contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, tant chez les nettoyeurs professionnels que chez les particuliers, ont été calculées de la même manière. La principale différence entre les deux scénarios envisagés réside dans la durée des activités de nettoyage. Pour les nettoyeurs professionnels, cette durée est de 8 h/j, alors qu'elle est de 0,75 h/j pour les particuliers (*Exposure Factors Handbook*; Table 16-16, 1997; Total Exposure Time for Ten Product Groups Most Frequently Used for Household Cleaning). La durée de l'exposition retenue était celle liée au détergent liquide pour vaisselle, cette valeur étant la plus prudente de toutes. La valeur de la durée au 90e centile déclarée (heures par année) a été retenue et normalisée selon l'utilisation quotidienne.

La démarche choisie pour estimer l'exposition par inhalation est fondée sur celle de la procédure normalisée de fonctionnement en milieu résidentiel de l'EPA utilisée pour estimer l'exposition par inhalation de vapeurs provenant de piscines (1997). Comme ces produits sont formulés en solution aqueuse, donc vraisemblablement à base d'eau, et qu'ils seront utilisés dans des situations telles que les activités de nettoyage courantes, pour nettoyer le plancher ou la vaisselle, l'évaluation de l'exposition par inhalation de vapeurs semblait la façon de procéder la plus appropriée.

L'équation pour le calcul de l'exposition par inhalation de vapeurs est la suivante :

$$\mathbf{E = C_{PV} \times TI \times DE/p.c.}$$

où

E	=	exposition par inhalation (mg/kg p.c./j)
C_{pv}	=	concentration en vapeur d'eau (mg/m^3; calculée ci-dessous)
TI	=	taux d'inhalation; 1,0 m^3/h
DE	=	durée de l'exposition; présumée être de 8 h/j pour un professionnel et de 0,75 h/j pour un particulier
p.c.	=	poids corporel (70 kg)

où

C_{PV} = (C_{eau} × PV × 273 K × MM × 1 000 L/m^3 × L/1 000 g)/(760 mm Hg × T × 22, 4 L/mole)

où

C_{eau} = concentration de la 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one dans l'eau (150 mg/L)
PV = pression de vapeur (7,3 × 10^{-4} kPa = 5,5 × 10^{-3} mm Hg)
T = température (pression de vapeur à 25 °C; 273 K + 25 = 298 K)
MM = masse moléculaire de l'eau (18 g/mole)

Le tableau 3.4.7 présente les estimations de l'exposition par inhalation liées aux agents nettoyants.

Tableau 3.4.7 Estimation de l'exposition par inhalation liée aux scénarios de nettoyage

Scénario	Concentration en vapeur d'eau (mg/m^3)	Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition[a]
Professionnel	8,0 × 10^{-4}	9,1 × 10^{-5}	635
Particulier		8,6 × 10^{-6}	6 774

a. $ME_{inhalation}$ = $DSENO_{inhalation}$ (mg/kg p.c./j)/exposition par inhalation (mg/kg p.c./j); DSENO de 0,058 mg/kg p.c./j tirée d'une étude de 90 j sur l'exposition par inhalation faisant appel à la 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one comme substance d'essai; ME cible (long terme) = 300; ME cible (court terme) = 100

Les marges d'exposition pour l'exposition par inhalation chez les nettoyeurs professionnels et les particuliers qui utilisent des agents nettoyants contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one sont acceptables, puisque les ME estimées sont supérieures aux ME cibles (300 pour les professionnels et 100 pour les particuliers).

3.4.6 Exposition liée à la sensibilisation cutanée et risques connexes

En raison des résultats positifs obtenus au cours de l'étude sur la sensibilisation cutanée et compte tenu du fait que les isothiazolinones sont bien connues pour leur potentiel de sensibilisation cutanée ainsi que des profils d'emplois proposés pour ces produits, une évaluation du risque de sensibilisation cutanée semblait appropriée et a donc été réalisée. Pour déterminer si l'exposition par contact cutané est acceptable, cette exposition doit être en deçà du seuil de sensibilisation cutanée établi par un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques ou un test HRIPT.

Une sensibilisation cutanée peut résulter de scénarios d'exposition à court terme par contact cutané. Une seule exposition par contact cutané peut entraîner une irritation cutanée selon la matière active en cause. Les estimations de l'exposition à court terme sont fondées sur une surface de contact et calculées en utilisant l'équation suivante :

$$\mathbf{E = \% \; m.a. \times EF \times FC}$$

où

E	=	exposition potentielle par contact cutané (µg/cm^2)
% m.a.	=	fraction de la matière active dans les fluides traités (150 ppm = 0,015 %)
EF	=	épaisseur du film résiduel sur les mains (mg/cm^2)
FC	=	facteur de conversion des mg en µg; 1 000 µg = 1 g

La dose d'application utilisée dans l'estimation (150 ppm ou 0,015 %) a été déterminée à partir de la dose d'application la plus élevée parmi tous les produits.

La valeur de l'épaisseur du film résiduel était présumée être de 10,3 mg/cm^2. Cette valeur a été tirée d'une étude commandée par l'EPA pour examiner la rétention de divers liquides sur les mains. Cette valeur a été choisie en se fondant sur la rétention d'huile minérale sur les mains. En l'absence de données spécifiques, cette valeur représente une estimation prudente de l'exposition par contact cutané. De plus, puisque les produits proposés se présentent sous forme de solutions aqueuses, l'estimation du contact cutané par chargement de résidus représente une surestimation de l'exposition cutanée par rapport à celle résultant du contact cutané par chargement de résidus d'huile minérale.

Le tableau 3.4.8 présente le résultat de l'estimation de l'exposition par sensibilisation cutanée.

Tableau 3.4.8 Estimation de l'exposition liée à la sensibilisation cutanée

Dose d'application maximale (% m.a.)	Épaisseur du film (mg/cm^2)	Exposition par contact cutané (µg/cm^2)
0,015	10,3	1,5

L'exposition à court terme par contact cutané avec des produits contenant la matière active 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est acceptable puisque la valeur estimative de cette exposition est inférieure à la valeur seuil cible de 215 µg/cm^2.

3.4.7 Exposition après le traitement et risques occasionnels

3.4.7.1 Exposition après le traitement à de la peinture

Il existe un risque d'exposition après le traitement aux microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX ou Rocima 550 par contact avec les surfaces peintes avec des produits contenant ces microbicides industriels. Les scénarios d'exposition engloberaient l'exposition par contact cutané (adultes et enfants), l'ingestion accidentelle résultant du contact des mains avec la bouche

(enfants) et l'ingestion accidentelle d'éclats de peinture (enfants). Aucune donnée permettant de quantifier l'exposition cutanée chez les adultes ou les enfants, ou encore l'exposition orale chez les enfants liée au contact des mains avec la bouche n'étant disponible, une évaluation de l'exposition après le traitement chez les enfants qui ingèrent des éclats de peinture a donc été réalisée.

L'évaluation était fondée sur les paramètres suivants : un taux d'ingestion d'éclats de peinture de 0,04 g/j, des enfants âgés de 3 ans d'un poids moyen de 15 kg et une teneur en matière active de 20 % dans les éclats de peinture (disponible pour ingestion). La concentration maximale de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, soit 120 mg/L, est issue de la combinaison de micelles polymériques et de boues minérales dans le produit final (peinture).

Tableau 3.4.9 Exposition liée à l'ingestion d'éclats de peinture

Scénario	Exposition (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition[a]
Ingestion d'éclats de peinture	$6,4 \times 10^{-5}$	156 250

a. ME fondée sur une DSENO de 10 mg/kg p.c./j tirée d'une étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin réalisée avec de la 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one; ME cible = 100

La ME pour l'ingestion d'éclats de peinture est jugée acceptable. On s'attend aussi à ce que les expositions par voie cutanée et par ingestion accidentelle résultant du contact de la main avec la bouche ne dépassent pas la ME liée à l'exposition par ingestion d'éclats de peinture.

3.4.7.2 Exposition après le traitement à des détergents

Il existe un risque d'exposition après le traitement au microbicide industriel Neolone M-10 à la suite d'un contact avec des surfaces ou des matériaux qui ont été préalablement nettoyés avec ce produit. Les scénarios d'exposition engloberaient les expositions cutanée (adultes et enfants) et orale en raison de l'utilisation de vaisselle (adultes et enfants) ou d'un contact main-bouche (enfants). Aucune donnée n'est disponible pour quantifier le risque d'exposition orale résultant de l'utilisation de vaisselle ou d'un contact main-bouche. Cependant, ces expositions ne devraient pas dépasser l'exposition par ingestion à des éclats de peinture, puisque la plupart des surfaces seront rincées ou essuyées, ce qui aura pour effet de réduire la quantité de résidus de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à la surface de la vaisselle. De plus, dans bien des cas, par exemple pour le lavage de la vaisselle ou des planchers, le détergent utilisé est dilué dans de l'eau, ce qui réduit d'autant le risque d'exposition à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one.

Une évaluation de l'exposition après le traitement aux résidus de détergents à lessive chez les adultes et les enfants a été effectuée. Contrairement à d'autres types d'exposition en milieu résidentiel, une exposition cutanée à des résidus de détergents à lessive est possible à long terme. L'évaluation reposait sur les hypothèses suivantes : toutes les parties du corps sont susceptibles d'entrer en contact avec des vêtements sur lesquels des résidus de détergents sont présents et, par conséquent, la surface de contact est de 18 440 cm^2 chez les adultes ainsi que de 5 910 cm^2 chez les enfants de 2 à 3 ans; 10 % de la matière active est disponible par contact cutané; 4×10^{-5} mg/cm^2 de matière active est déposé sur les vêtements lavés avec des détergents à

lessive; le poids d'un adulte est établi à 70 kg et celui d'un enfant de 3 ans, à 15 kg. Le calcul des expositions cutanées par contact avec des vêtements nettoyés avec des détergents à lessive contenant le microbicide industriel Neolone M-10 présentées au tableau 3.4.10 a été effectué en fonction de la dose d'application maximale de 150 mg/L de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one (incorporée dans le contenant de la formulation comme agent de préservation) et des hypothèses décrites précédemment.

Table 3.4.10 Exposition cutanée à des résidus de détergents à lessive présents sur les vêtements

Scénario	Exposition cutanée (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition[a]
Adultes	$1,6 \times 10^{-7}$	$1,3 \times 10^{7}$
Tout-petits	$2,4 \times 10^{-7}$	$8,5 \times 10^{6}$

a. ME fondée sur une DSENO de 2,0 mg/kg p.c./j tirée d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat avec de la 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one/2-méthyl-4-isothiazolin-3-one; ME cible = 100.

La marge d'exposition pour l'exposition cutanée à des résidus présents sur les vêtements nettoyés avec un détergent à lessive est jugée acceptable tant pour les adultes que pour les enfants.

3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

Aucune évaluation de l'exposition à des résidus présents dans les aliments n'est requise dans le cadre de la présente demande.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est la matière active d'un certain nombre de préparations commerciales utilisées comme agents de préservation dans les peintures, enduits, fluides métallurgiques, produits d'entretien ménager et micelles polymériques. Si l'on se fonde sur le profil d'emploi de cette substance, l'exposition des habitats terrestres et aquatiques devrait être minime. Dans ces habitats, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est stable à l'hydrolyse (environ 100 % du composé d'origine demeure après 30 jours) et sa biotransformation est rapide dans le sol (temps de dissipation à 50 % [TD_{50}] : 4,5 h), où elle donne lieu à quatre principaux produits de transformation, soit M1, M2, M3 et M4. Ces quatre métabolites subissent ensuite une biotransformation dont les demi-vies respectives se situent entre 4 et 19 jours. Ultimement, en sols aérobies, le processus de biotransformation donne lieu à du dioxyde de carbone, dont la concentration avait atteint 46,6 % à la fin de l'étude, alors que la proportion des résidus non extractibles totalisait 40 % à la fin de l'étude. D'après les demi-vies courtes de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et de ses produits de transformation dans le sol, les concentrations dans l'eau souterraine devraient être faibles.

Les données sur le devenir et le comportement de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et de ses principaux produits de transformation sont présentées à la figure 5.1 et au tableau 5.2 de l'annexe I.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

L'évaluation du risque environnemental intègre les données sur l'exposition environnementale et l'écotoxicité pour estimer le potentiel d'effets nocifs sur les espèces non ciblées. L'intégration de ces données est effectuée en comparant les concentrations d'exposition aux concentrations auxquelles les effets nocifs se produisent. Les concentrations prévues dans l'environnement sont les concentrations d'un pesticide dans divers habitats de l'environnement, comme les aliments, l'eau, le sol et l'air. Elles sont calculées à l'aide de modèles standard qui tiennent compte du ou des doses d'application, des propriétés chimiques et des propriétés du devenir dans l'environnement, dont la dissipation du pesticide entre les applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes à la fois d'habitats terrestres et aquatiques, dont les invertébrés, les vertébrés et les plantes. Les critères d'effet toxicologique utilisés lors des évaluations des risques peuvent être ajustés pour tenir compte des différences possibles dans la sensibilité des espèces ainsi que de divers objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la collectivité, de la population ou des personnes).

D'après le profil d'emploi, l'exposition dans les habitats terrestres et aquatiques devrait être minime. Le microbicide industriel Neolone M-10 est un agent de préservation des matériaux qui entre dans la formulation de divers produits d'entretien ménager, y compris le détergent pour la vaisselle. Un scénario d'exposition potentielle peut inclure l'utilisation d'un détergent pour la vaisselle qui pénètre ensuite dans un plan d'eau (d'après la stabilité de la substance à l'hydrolyse). Cependant, si l'on se fonde sur la dose d'application de Neolone M-10, soit 25 à 150 mg/L, et sur le fait qu'il est dilué dans de l'eau lorsqu'il est utilisé pour laver la vaisselle, puis de nouveau dilué dans de l'eau lorsqu'il est évacué dans les conduites d'égout pour aboutir aux stations d'épuration et finalement dans les plans d'eau, alors la quantité de matière active rejetée dans les habitats aquatiques devrait être négligeable. Il convient de souligner que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est sujette à la dégradation microbiologique (d'après les observations d'une étude sur l'adsorption et la désorption en sol aérobie) et que, par conséquent, il est probable qu'elle se transforme rapidement une fois dans l'habitat aquatique naturel. D'autres préparations commerciales, telles les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX et Rocima 550, sont proposées comme agent de conservation des fluides métallurgiques, micelles polymériques, boues minérales et peintures. L'utilisation de ces types de préparations commerciales ne devrait pas entraîner une exposition environnementale préoccupante à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Les unités de confinement, les pots de peinture éliminés ou les rejets produits par les stations de traitement dans les installations de travail des métaux peuvent donner lieu à des sources d'exposition ponctuelles à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. Toutefois, les concentrations de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one devraient être minimes, puisqu'elle se dissipe rapidement dans le sol et qu'elle a aussi tendance à se transformer rapidement dans un habitat aquatique.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

Pour l'instant, aucune donnée sur les effets toxiques de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one chez les organismes terrestres n'est exigée, puisque, compte tenu de son profil d'emploi, il est peu probable que cette substance présente un risque d'exposition pour les organismes terrestres.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Les risques que présente la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one pour les organismes aquatiques d'eau douce ont été caractérisés d'après les données soumises (voir le tableau 6.1 de l'annexe I). L'évaluation des risques reposait sur un examen des données toxicologiques suivantes :

- Une espèce d'invertébré (exposition aiguë, daphnies)
- Une espèce de poisson (exposition aiguë, truite arc-en-ciel)

Chez les invertébrés d'eau douce, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one a causé une mortalité aiguë à des concentrations de 2,2 mg m.a./L (concentration létale à 50 % [CL_{50}] : 2,4 mg m.a./L), tandis que chez les poissons d'eau douce (truite arc-en-ciel), elle a entraîné des effets sublétaux (y compris une respiration rapide) et une mortalité aiguë à des doses respectives de 2,2 mg m.a./L et de 6,0 mg m.a./L (CL_{50} : 7,1 mg m.a./L, concentration sans effet observé [CSEO, effets sublétaux] : 1,3 mg m.a./L).

4.2.3 Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA les incidents liés aux pesticides, notamment leurs effets nocifs sur la santé et l'environnement, dans des délais déterminés. Des renseignements sur les déclarations d'incident sont accessibles sur le site Web de l'ARLA, www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/protect-proteger/incident/index-fra.php. Une recherche a été menée pour compiler les incidents survenus au Canada et aux États-Unis. Ces incidents ont ensuite été examinés afin de vérifier s'ils impliquaient la matière active 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. L'ARLA a conclu qu'aucune déclaration d'incident environnemental impliquant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one n'avait encore été faite jusqu'en août 2010.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

Les données issues de sept essais d'efficacité ont été soumises pour les matériaux à base d'eau suivants : fluides métallurgiques, boues minérales, micelles polymériques, peintures, détergents liquides et produits à polir. Les études convenaient au problème causé par l'organisme nuisible et étaient valides d'un point de vue scientifique. Elles ont été réalisées en utilisant un certain nombre d'échantillons pour chacun des matériaux, lesquels sont représentatifs de différentes utilisations commerciales. Les essais consistaient à établir la dose de matière active requise (en fonction d'une plage de doses donnée) dans les matériaux à préserver, puis à introduire dans ces matériaux des bactéries et des champignons à action putréfiante.

Après une période d'incubation adéquate, les microorganismes dans les échantillons de matériaux ont été dénombrés. Le nombre de bactéries et de champignons survivants a ensuite été comparé à celui dans les échantillons de matériaux non traités afin de déterminer l'efficacité du traitement.

5.1.1 Allégations acceptables quant à l'efficacité

Les données présentées ont établi une plage de doses efficaces pour un certain nombre de matériaux nécessitant l'ajout d'un agent de préservation à même la formulation (voir le tableau 5.1.1). Les doses ont été réduites pour tenir compte des résultats de l'évaluation de l'exposition humaine, mais elles demeurent situées dans une plage de doses efficaces.

Tableau 5.1.1 Doses appuyées par des données sur l'efficacité et doses acceptables (exposition humaine)

Matériaux	Plage de doses efficaces (ppm de matière active)	Plage de doses approuvées (ppm de matière active)
Fluides métallurgiques	75 à 150	75 à 150
Micelles polymériques	100 à 150	100
Peintures et enduits	50 à 75	50 à 65
Boues minérales	25 à 150	25 à 50
Détergents	25 à 150	25 à 150
Agents nettoyants	25 à 150	25 à 150
Produits à polir	25 à 150	25 à 150

5.2 Volet économique

Aucun renseignement n'a été fourni.

5.3 Durabilité

5.3.1 Recensement des solutions de remplacement

La disponibilité de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one permettrait d'avoir accès à un autre agent de préservation destiné à être incorporé dans le contenant de la formulation d'un certain nombre de produits à base d'eau. À l'heure actuelle quelque 20 matières actives ou combinaisons de matières actives différentes sont homologuées en tant qu'agent de préservation à ajouter dans le contenant de la formulation de produits à base d'eau. Pour les fabricants de ce type de produits, avoir accès à un large éventail de matières actives est avantageux, compte tenu des différences

de coûts ainsi que de la disponibilité et de la compatibilité chimique des diverses matières actives avec d'autres produits de formulation.

Les principaux agents de préservation de remplacement destinés à être incorporés dans le contenant de la formulation de matériaux à base d'eau sont présentés au tableau 8 de l'annexe I.

5.3.2 Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire, y compris la lutte intégrée

Le composé 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one n'est pas reconnu pour son incompatibilité chimique avec les formulations courantes des peintures, détergents ou fluides métallurgiques. Les produits à base d'eau peuvent être plus ou moins vulnérables à la contamination microbienne en raison de différences sur le plan de la charge microbienne introduite au moment de la formulation du produit et des nutriments microbiens disponibles dans la formulation (comme les matières de charge à base de fibres de cellulose). Il est également possible de trouver une peinture non traitée qui contient certains biocides présents à titre d'agents de préservation dans les formulations de peinture, par exemple des micelles polymériques et des boues de pigment. Tous ces facteurs ont une incidence sur les besoins variés en matière de préservation. Cela explique pourquoi une plage de doses efficaces a été homologuée. Elle permet aux fabricants de formulations d'utiliser la quantité d'agent de préservation qui convient, plutôt que de devoir utiliser une seule dose pour tous les matériaux à traiter.

5.3.3 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou potentielle, d'une résistance

Il est peu probable que la résistance microbienne soulève des problèmes en ce qui concerne la préservation des micelles polymériques, peintures, détergents, agents nettoyants ou produits à polir. La résistance aux agents antimicrobiens survient généralement lorsque des bactéries ou champignons sont exposés à répétition à des concentrations sublétales d'un biocide précis. Dans le cas de ces matériaux, une dose unique du biocide est ajoutée au produit au moment de sa formulation. En revanche, les fluides métallurgiques seraient plus vulnérables au développement d'une résistance, puisque le même matériau est remis en circulation et qu'un biocide est ajouté au réservoir à intervalles. Cela dit, une grande variété d'agents de préservation aux modes d'action différents sont disponibles et peuvent être utilisés pour éviter les problèmes liés à la résistance antimicrobienne.

Le composé 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est utilisé comme agent de préservation combiné à de la 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazoline-3-one depuis de nombreuses années. Durant toutes ces années d'utilisation, aucun rapport faisant état de problèmes liés à la résistance antimicrobienne n'a été publié.

6.0 Considérations relatives à la Politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans

l'environnement. Elle vise la quasi-élimination des substances de la voie 1 (celles qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire le caractère toxique ou équivalent à toxique, l'origine anthropique, la persistance et la bioaccumulation).

Au cours du processus d'examen, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et ses produits de transformation (M1, M2, M3 et M4) ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03 de l'ARLA, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*, et selon les critères qui définissent la voie 1. L'ARLA est parvenue à la conclusion suivante :

- La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ne satisfait pas à tous les critères des substances de la voie 1 et ne générera aucun produit de transformation répondant à ces critères.

6.2.1 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Au cours du processus d'examen, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation, de même que les contaminants présents dans les préparations commerciales sont comparés à la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[5]. Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01 de l'ARLA, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle* Loi sur les produits antiparasitaires, est fondée sur les politiques et règlements actuels, notamment la directive DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*, et la directive DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*, et elle tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* de 1998 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées en application du Protocole de Montréal). L'ARLA en tire la conclusion suivante :

- La matière active de qualité technique 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et ses préparations commerciales ne contiennent aucun des produits de formulation ou contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement mentionnés dans la *Gazette du Canada*.

---

[5] *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1611 à 1613. *Partie 1 - Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2 - Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3 - Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.*

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques soumise pour Kordek est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques potentiellement liés à une exposition à ce produit. Dans le cadre des études à court terme et à long terme réalisées sur des animaux de laboratoire, des effets sur le poids corporel, le gain en poids corporel, la consommation alimentaire, ainsi qu'une irritation au site d'application (peau, estomac ou cavité nasale/poumons) et une sensibilisation cutanée ont été les principaux effets observés. Kordek n'est pas considéré comme étant potentiellement cancérogène ou génotoxique. Des effets sur le développement du fœtus ont été observés, mais uniquement à des doses toxiques pour la mère. L'étude de la toxicité sur le plan du développement réalisée chez le lapin a mis en évidence une augmentation du nombre de résorptions fœtales s'accompagnant d'une réduction du nombre de fœtus vivants par femelle gravide. Des changements au niveau du poids des organes, chez les parents et leur descendance, de même qu'un retard de la maturation sexuelle et de légères diminutions du nombre de naissances ont aussi été constatés à des doses non toxiques pour la mère au cours de l'étude de toxicité sur le plan de la reproduction chez le rat. Kordek n'est pas considéré comme une substance neurotoxique.

Les préposés au mélange, au chargement et à l'application des microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10, de même que les travailleurs qui circulent dans les installations où sont fabriqués ces produits à base d'eau commerciaux, ne devraient pas être exposés à des concentrations de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one présentant un risque inacceptable si ces microbicides industriels sont utilisés conformément à leur mode d'emploi.

L'exposition en milieu résidentiel des particuliers qui manipulent les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, ne devrait pas non plus présenter un risque inacceptable.

Par conséquent, l'évaluation des risques pour la santé a démontré que les utilisations proposées pour les fluides métallurgiques et les agents nettoyants ne devraient pas soulever de risques inacceptables pour la santé. L'exposition à des peintures, enduits, micelles polymériques et boues minérales est jugée acceptable, sous réserve que le produit final renferme une concentration maximale de 65 ppm de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one. C'est pourquoi il importe que les doses d'application suivantes soient respectées :

Doses d'application appuyées

Produit proposé	Utilisation proposée	Doses d'applications révisées
Microbicide industriel Kordek LX 5000	Micelles polymériques	100 ppm de matière active
Microbicide industriel Kordek MLX	Micelles polymériques	100 ppm de matière active
	Boues minérales	25 à 50 ppm de matière active
Microbicide industriel Rocima 550	Peintures et enduits	50 à 65 ppm de matière active

7.2 Risque pour l'environnement

La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ne devrait pas présenter un risque pour les mammifères sauvages, les oiseaux, les invertébrés et poissons d'eau douce et marins, les amphibiens, les algues ainsi que les végétaux aquatiques et terrestres. Compte tenu de la nature toxique de cette matière active pour les organismes aquatiques, des énoncés d'atténuation des risques en ce qui touche l'exposition dans les habitats aquatiques et l'élimination des produits utilisés devront être ajoutés sur l'étiquette de certaines préparations commerciales contenant cette matière active.

7.3 Valeur

Les données présentées aux fins d'homologation de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one décrivent adéquatement l'efficacité de cette matière active en tant qu'agent de préservation des fluides métallurgiques, micelles polymériques, peintures, détergents liquides, détergents, agents nettoyants et produits à polir. Le composé 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one vient s'ajouter aux autres matières actives que les fabricants de produits à base d'eau peuvent utiliser pour les aider à fabriquer des produits économiques.

7.4 Utilisations rejetées

L'ARLA appuie toutes les utilisations proposées pour la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one.

8.0 Projet de décision d'homologation

L'ARLA de Santé Canada, en vertu de la LPA et de ses règlements, propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation du microbicide technique Kordek 573T et des microbicides industriels Kordek 573F, Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 et Neolone M-10, qui contiennent la matière active 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, et qui sont destinés à servir d'agent de préservation dans les peintures, enduits, fluides métallurgiques, produits d'entretien ménager et micelles polymériques.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'homologation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Liste des abréviations

%	pour cent, pourcentage
♂	mâle
♀	femelle
↓	diminution
↑	augmentation
>	plus grand que, supérieur à
≥	plus grand ou égal à, supérieur ou à égal à
°C	degré Celsius
µg	microgramme
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
atm	atmosphère (101,325 kPa = 1 atm)
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
cm^2	centimètre carré
cm^3	centimètre cube
CSEO	concentration sans effet observé
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
F_1	première génération
F_2	deuxième génération
g	gramme
h	heure
HRIPT	test épicutané de provocation répétée chez des sujets humains
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol–eau
L	litre
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
m^3	mètre cube
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
ml	millilitre
mm Hg	millimètre de mercure
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
p.c.	poids corporel
pK_a	constante de dissociation
ppm	partie par million
TD_{50}	temps de dissipation à 50 %
λ_{max}	lambda max (longueur d'onde correspondant à l'absorbance maximale d'un composé)

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus

Matrice	Identification de la méthode	Analyte	Type de méthode	Limite de quantification	Référence
Sol	Sans objet	Méthylisothiazolinone	Chromatographie liquide à haute performance avec détection des ultraviolets 275 nanomètres	0,05 µg/g	1669184
		Méthylchloroisothiazolinone			
Sédiments		Méthylisothiazolinone			
		Méthylchloroisothiazolinone			
Eau	Sans objet	Méthylisothiazolinone	Chromatographie liquide à haute performance et spectrométrie de masse en tandem avec ionisation chimique à pression atmosphérique 116 → 101 = rapport masse/charge	0,05 µg/L	1669185, 1669186

Tableau 2 Profil toxicologique des préparations commerciales contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one (microbicides industriels Kordek MLX, Rocima 550 et Neolone M-10)

Type d'étude/animaux/ référence	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par la voie orale Exemption	Rapprochement avec la matière active de qualité technique Très toxique
Toxicité aiguë par la voie cutanée Exemption	Rapprochement avec la matière active de qualité technique Très toxique
Toxicité aiguë par inhalation Exemption	Rapprochement avec la matière active de qualité technique Modérément toxique
Irritation cutanée Exemption	Rapprochement avec l'étude d'irritation cutanée utilisant Kordek 50C et appuyé par les résultats de l'étude de toxicité aiguë par la voie cutanée utilisant de la méthylisothizolininone à 9,5 % (cette étude n'a pas été présentée). Extrêmement irritant pour la peau
Irritation oculaire Exemption	D'après les données obtenues pour l'irritation cutanée (voir ci-dessus) Corrosif pour les yeux
Sensibilisation cutanée Exemption	Rapprochement avec la matière active de qualité technique Sensibilisant

Effets observés ou présumés être observés chez les mâles aussi bien que chez les femelles, à moins d'indication contraire.

Tableau 3 Profil toxicologique du microbicide technique Kordek 573T

Type d'étude/animaux/ référence	Résultats de l'étude
Métabolisme Rats, Sprague-Dawley (étude principale, canulation) Souris, CD-1 (étude complémentaire, distribution dans les tissus) Numéro de l'ARLA : 1631280 (étude principale) Numéro de l'ARLA : 1792787 (canulation) Numéro de l'ARLA : 1792786 (souris, distribution dans les tissus)	**Absorption** : absorption rapide et étendue; environ 92 à 96 % de la dose administrée a été récupérée. **Excrétion** : excrétion rapide et étendue : urine représentant environ 56 à 65 % (faible dose) et 47 à 50 % (dose élevée) de la dose administrée; excréments, 21 à 29 % (faible dose) et 34 à 37 % (dose élevée) de la dose administrée. Une étude distincte de la voie d'excrétion biliaire a révélé que 29 % de la dose administrée avait été excrétée par la bile, ce qui confirme la conclusion d'une absorption étendue. **Cinétique** : concentrations maximales dans le sang et le plasma atteintes dans un délai de 1 à 3 h. Un profil cinétique biphasique a été suggéré avec une demi-vie plasmatique initiale de 3 à 4 h (dose faible) ou de 5 à 6 h (dose élevée), suivie d'une demi-vie terminale de 27 à 29 h (les deux doses). Même si les taux de radioactivité dans le sang total étaient comparables à ceux du plasma au moment de l'atteinte maximale de la concentration de la substance (t_{max}), il reste qu'à 96 h, ces taux dépassaient les concentrations plasmatiques dans un rapport de 110:1. **Distribution** : la radioactivité était principalement distribuée dans les tissus fortement vascularisés. Les taux les plus élevés ont été observés à 96 h dans les surrénales, le sang total, le cœur, les reins, le foie, les poumons, la rate et la thyroïde (laquelle présentait les taux les plus élevés). Les concentrations plasmatiques étaient considérablement plus faibles à 96 h que celles d'autres tissus, il est donc possible qu'il y ait eu liaison ou incorporation au pool génétique C1. Aucune différence marquée entre les deux sexes n'a été constatée, mis à part une tendance chez les femelles à présenter une concentration supérieure dans la thyroïde et des concentrations dans les gonades supérieures à celles des mâles. Les pourcentages de la dose administrée dans la carcasse ont été indirectement déterminés et étaient entre 2,5 et 3,65 % (faible dose) et entre 1,9 et 2,2 % (dose élevée) après 96 h. Dans une étude distincte de la distribution dans les tissus, 15 souris CD-1 de chaque sexe ont été traitées à des doses de 100 mg/kg p.c. de Kordek radiomarqué administré par voie orale (gavage) afin d'examiner la distribution au fil du temps dans divers tissus : sérum, sang total, os, moelle osseuse et foie. Les concentrations tissulaires initiales étaient élevées, surtout dans le foie (mâles : 107 ppm; femelles : 56,5 ppm). Après 24 h, la dose administrée était généralement transférée du plasma aux tissus, mais globalement, les concentrations s'abaissaient rapidement entre 0,510 et 7,50 ppm chez les mâles et entre 0,295 et 9,00 ppm chez les femelles. Les concentrations de résidus dans les tissus étaient, de façon générale, plus élevées chez les mâles que chez les femelles.
Métabolisme (suite)	**Métabolisme** : Kordek a été largement métabolisé, sans qu'aucun composé d'origine ne soit décelé dans les excrétats. La voie métabolique proposée pour la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one procède d'un métabolisme de phase I s'accompagnant d'un clivage oxydant ou réducteur de la molécule (ouvrant ainsi le noyau), suivi d'un métabolisme de phase II au cours duquel les métabolites de la phase I sont conjugués avec des fractions d'acide mercapturique. Quatorze métabolites ont été détectés et leur structure élucidée. Treize de ces métabolites ont été détectés dans l'urine, principalement de l'acide *N*-méthylmalonamique (M1) et un conjugué de l'acide 3-mercapturique, soit le 3-thiométhyl-*N*-méthyl-propanamide (M12). Ils ont été les principaux constituants des échantillons d'urine, représentant 20,9 à 23,3 % (dose faible) et 9,7 à 22,7 % (dose élevée) de la dose administrée. Les métabolites M2 (surtout dans les excréments), M3 (urine et

Type d'étude/animaux/ référence	Résultats de l'étude
	excréments) et M9 (urine) représentaient également plus de 5 % de la dose récupérée. Treize métabolites fécaux ont été détectés, mais non caractérisés; ils représentaient entre 0,66 et 1,73 % de la dose administrée. Kordek a été massivement métabolisé après administration d'une dose unique orale (par gavage) de 50 mg/kg p.c. à quatre rates ayant subi une canulation du canal cholédoque. La bile, l'urine et les excréments ont été recueillis pendant une période de 24 heures. La quantité excrétée dans la bile représentait environ 29 % de la dose administrée, tandis que dans l'urine et les excréments, elle représentait 53 et 6 % de la dose administrée, respectivement. Le taux de récupération totale (urine, bile et excréments) atteignait 88 % de la dose administrée. M1 et M12 ont été les principaux métabolites trouvés dans l'urine. L'urine et les excréments ne contenaient aucune trace du composé d'origine. La plupart des métabolites biliaires étaient constitués de conjugués de glutathion, de ses conjugués dérivés ou de conjugués de diglutathion (cystéinylglycine) et d'acide D-glucuronique.
Toxicité aiguë par voie orale Rat, CD Numéro de l'ARLA : 1631263	DL_{50} ♂ = 235 mg/kg p.c. DL_{50} ♀ = 183 mg/kg p.c. Très toxique
Toxicité aiguë par voie orale Rat, CD Numéro de l'ARLA : 1792768	DL_{50} ♂ = 232 mg/kg p.c. DL_{50} ♀ = 120 mg/kg p.c. Très toxique
Toxicité aiguë par voie orale Souris, CD-1(ICR)BR Numéro de l'ARLA : 1792769	DL_{50} = 167 mg/kg p.c. Très toxique
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat, CD Numéro de l'ARLA : 1631264	DL_{50} = 242 mg/kg p.c. Très toxique
Toxicité aiguë par inhalation Rat, CD Numéro de l'ARLA : 1631265	CL_{50} ♂ = 0,13 mg/L CL_{50} ♀ = 0,10 mg/L Modérément toxique

Type d'étude/animaux/ référence	**Résultats de l'étude**
Irritation cutanée Lapin blanc de Nouvelle-Zélande Numéro de l'ARLA : 1631267	Cote moyenne maximale = 8; indice d'irritation maximal = 8 Corrosif
Irritation oculaire	Exemption fondée sur l'étude sur l'irritation cutanée. Composé considéré comme étant corrosif pour les yeux.
Sensibilisation cutanée (méthode Buehler modifiée) Cobaye Numéro de l'ARLA : 1631268	Sensibilisant cutané L'étude est considérée comme complémentaire.
Sensibilisation cutanée (test de maximalisation) Cobaye Numéro de l'ARLA : 1792771	Résultats équivoques L'étude est considérée comme complémentaire.
Sensibilisation cutanée (test épicutané ouvert) Cobaye Numéro de l'ARLA : 1792772	Positif L'étude est considérée comme complémentaire.
Sensibilisation cutanée (essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques) Souris, CBA/J Numéro de l'ARLA : 1792774	Positif à ≥ 1,35 % m.a. Concentration d'élicitation 3× interpolée = 0,86 %, ce qui équivaut à 215 $\mu g/cm^2$
Toxicité aiguë par voie orale (acide *N*-méthylmalonamique [M1]) Rat Numéro de l'ARLA : 1792770	DL_{50} ♂ = 3 550 mg/kg p.c. DL_{50} ♀ = 4 100 mg/kg p.c. Faible toxicité
Sensibilisation cutanée (essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques) (acide *N*-méthylmalonamique [M1])	Négatif jusqu'à une concentration de 30 %

Type d'étude/animaux/ référence	Résultats de l'étude
Souris, CBA/J Numéro de l'ARLA : 1792773	
Inhalation, 90 j Microbicide technique Kathon 886 Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA : 1792779	DSENO = 0,34 mg/m[3] DMENO = 1,15 mg/m[3] D'après l'observation de rhinites très légères à légères dans la cavité nasale
Eau potable, 90 j Rat, CD Numéro de l'ARLA : 1631269	DSENO = 19,0/24,6 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 65,7/93,5 mg/kg p.c./j (♂/♀) D'après les observations suivantes : ↓ poids corporel, ↓ gain de poids corporel, ↓ consommation alimentaire (légère chez les ♀), ↓ consommation d'eau, ↓ bilirubine (♂) et ↓ glucose (♀).
Cancérogénicité/exposition chronique, 2 ans, eau potable Microbicide technique Kathon 886 Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA : 1631270	DSENO = 2,0/3,1 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 6,6/9,8 mg/kg p.c./j (♂/♀) D'après les observations suivantes : ↓ poids corporel, ↓ gain de poids corporel, ↓ consommation alimentaire (♀); ↑ densité spécifique de l'urine (secondaire à une diminution de la consommation d'eau), ↑ des cas de zones/foyers noirs ou enfoncés localisés dans la muqueuse gastrique, de proéminence du repli séparant le préestomac et l'estomac glandulaire ou d'épaississement de la muqueuse non glandulaire du préestomac, d'hyperplasie ou d'hyperkératose de la muqueuse squameuse du préestomac et de nécroses focales de la muqueuse glandulaire.
Étude bigénérationnelle, toxicité sur le plan de la reproduction (eau potable) Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA : 1631272	**Toxicité pour les parents** DSENO = 15/22 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 69/93 mg/kg p.c./j (♂/♀) D'après les observations suivantes : ↓ consommation d'eau (F_1 et F_2), ↓ poids corporel et consommation alimentaire (F_1 et F_2), ↓ gain de poids corporel (♂ F_1 et F_2; ♀ durant la période précédant l'accouplement, pendant la gestation et au début de la période d'allaitement), effets sur le poids des organes (↑ rein, ↓ hypophyse). **Toxicité pour la reproduction** DSENO = 15/22 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 69/93 mg/kg p.c./j (♂/♀) D'après les observations suivantes : effets sur le poids des organes (ovaires, vésicule séminale + plus les fluides et les glandes coagulantes, queue de l'épididyme gauche, prostate, testicules et utérus), ↑ distension de la cavité utérine; ↓ nombre de sites d'implantation et ↓ nombre moyen de naissances.

Type d'étude/animaux/ référence	Résultats de l'étude
	Toxicité pour la descendance DSENO = 15/22 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 69/93 mg/kg p.c./j (♂/♀) D'après les observations suivantes : ↓ poids corporel (jours d'allaitement 7 à 21 [F_1], jours d'allaitement 7 à 14 [F_2]), ↑ cas de dilatation du bassinet du rein (F_2), ↓ poids de la rate (F_2) et du thymus (F_1 et F_2) et maturation sexuelle retardée (F_1)
Toxicité sur le plan du développement (eau potable) Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA : 1631274	**Toxicité maternelle** DSENO = 20 mg/kg p.c./j DMENO = 40 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : mortalité, signes cliniques d'agonie, zones rouges dans la portion glandulaire de l'estomac, décoloration rouge foncé des poumons (et/ou poumons caractérisés par un affaissement incomplet chez les descendants), chez les animaux survivants : râles, halètement et respiration laborieuse, ↓ poids corporel, gain de poids corporel et consommation alimentaire (diminution de la consommation alimentaire plus marquée aux jours de gestation 6 à 9, s'accompagnant d'une ↓ poids corporel). **Toxicité pour le développement** DSENO = 40 mg/kg p.c./j DMENO non établie Aucune toxicité sur le plan du développement
Toxicité sur le plan du développement (eau potable) Lapin blanc de Nouvelle-Zélande Numéro de l'ARLA : 1631275	**Toxicité maternelle** DSENO = 10 mg/kg p.c./j DMENO = 30 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ défécation (4/24 ♀ à partir du jour de gestation 7); ↓ poids corporel au cours des jours de gestation 6 à 9 (statistiquement significative aux jours de gestation 7 à 8), ↓ consommation alimentaire, présence de zones rouge foncé dans l'estomac, ↑ incidence des résorptions tardives et ↓ nombre de fœtus vivants par femelle gravide. **Toxicité pour le développement** DSENO = 10 mg/kg p.c./j DMENO = 30 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↑ incidence des résorptions tardives et ↓ nombre de fœtus vivants par femelle gravide.
Mutations géniques sur cellules bactériennes *Salmonella typhimurium* Numéro de l'ARLA : 1631276	Négatif (jusqu'à des concentrations cytotoxiques)
Mutations géniques sur cellules bactériennes	Négatif – Étude considérée comme complémentaire

Type d'étude/animaux/ référence	Résultats de l'étude
Salmonella typhimurium Numéro de l'ARLA : 1792782	
Mutations géniques sur cellules bactériennes (métabolite de l'acide *N*-méthylmalonamique [M1]) *Salmonella typhimurium* Numéro de l'ARLA : 1792783	Négatif (jusqu'à la concentration maximale)
Mutations géniques sur cellules de mammifères (*in vitro*) Cellules ovariennes de hamster chinois (locus HGPRT) Numéro de l'ARLA : 1631277	Négatif (jusqu'à des concentrations cytotoxiques)
Synthèse non programmée d'ADN (*in vivo* et *in vitro*) Hépatocytes primaires de rat Numéro de l'ARLA : 1792784	Négatif
Aberrations chromosomiques (*in vitro*) Cellules ovariennes de hamster chinois Numéro de l'ARLA : 1631278	Augmentation des aberrations chromosomiques à des concentrations cytotoxiques

(Effets observés ou présumés être observés chez les mâles aussi bien que chez les femelles, à moins d'indication contraire; effets sur le poids des organes reflétant à la fois le poids absolu et le poids relatif des organes par rapport au poids corporel, à moins d'indication contraire.)

Tableau 4 Critères d'effet toxicologique utilisés lors de l'évaluation des risques de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one pour la santé

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	ME cible[1]
Exposition cutanée, court terme[2]	Étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin	DSENO : 10 mg/kg p.c./j Résorptions tardives accompagnées d'un nombre réduit de fœtus vivants par femelle gravide, diminution de la défécation, diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire et présence de zones rouge foncé dans l'estomac.	**300**
Exposition cutanée, long terme[2]	Étude de 2 ans sur l'exposition chronique/cancérogénicité chez le rat	DSENO : 2 mg/kg p.c./j (♂) Diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire, ainsi que différents signes d'irritation stomacale.	**100**
Exposition par inhalation, court terme	Étude de 90 j sur l'exposition par inhalation chez le rat	DSENO : 0,34 µg/L (environ 0,06 mg/kg p.c./j) Rhinite dans la cavité nasale	**100**
Exposition par inhalation, long terme	Étude de 90 j sur l'exposition par inhalation chez le rat	DSENO : 0,34 µg/L (environ 0,06 mg/kg p.c./j) Rhinite dans la cavité nasale	**300**
Ingestion accidentelle par voie orale, court terme	Étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin	DSENO : 10 mg/kg p.c./j Diminution de la défécation, du poids corporel, de la consommation alimentaire et présence de zones rouge foncé dans l'estomac.	**100**
Sensibilisation cutanée	Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (souris) et test HRIPT (sujets humains, données de confirmation)	Concentration d'élicitation 3× : 215 µg/cm^2 (essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques) Seuil : 15 µg/cm^2 (test HRIPT)	**100 (souris)** **10 (humains)**
Cancérogénicité	Évaluation quantitative du risque de cancer non requise		

[1] La ME renvoie à la ME cible des évaluations des risques en milieux professionnels et résidentiels.

[2] Une $DMENO_{orale}$ ayant été choisie, un facteur d'absorption cutanée a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à une autre.

Tableau 5 Devenir et comportement dans l'environnement

Figure 5.1 Voie proposée pour la biotransformation dans le sol

RH-573

M5c, $C_8H_{10}N_2O_2S$
Exac Mass: 198.0463

M4, $C_4H_7NO_4S$
Exac Mass: 165.0096

M3, $C_4H_7NO_4S$
Exac Mass: 165.0096

M2, $C_4H_7NO_2$
Exac Mass: 101.0477

M1, $C_4H_9NO_2$
Exac Mass: 103.0633

O=C=O

Tableau 5.2 Devenir et comportement dans l'environnement

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Produits de transformation	Commentaires
Transformation abiotique				
Hydrolyse	2-méthyl-4-isothiazoline-3-one	TD_{50} > 30 j	Aucun	L'hydrolyse n'est pas une voie de transformation importante.
Biotransformation				
Biotransformation en sol aérobie	2-méthyl-4-isothiazoline-3-one	TD_{50} : 4,5 h	M1 (TD_{50} : 463 h) M2 (TD_{50} : 106 h) M3 (TD_{50} : 160,7 h) M4 (TD_{50} : 127 h)	La biotransformation en sols aérobies est une voie importante de transformation pour le composé d'origine et les principaux produits de transformation. Le composé d'origine, de même que M2, M3 et M4 ne sont pas persistants, mais M1 est légèrement persistant.
Mobilité				
Adsorption/désorption dans le sol	2-méthyl-4-isothiazolin-3-one	La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one se montre instable dans les conditions d'essais en raison d'une transformation microbienne. Aucune détermination des isothermes du composé chimique d'origine n'a été réalisée.		

Tableau 6 Toxicité pour les espèces non ciblées

Espèce	Test	CL_{50}	CSEO	Commentaires
Daphnia magna	48 h, aiguë	2,4 mg m.a./L	2,2 mg m.a./L (mortalité)	Modérément toxique
Truite arc-en-ciel	96 h, aiguë	7,1 mg m.a./L	1,3 mg m.a./L (respiration rapide)	Modérément toxique

Tableau 7 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques

Critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Valeur du critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques		Critère d'effet de la matière active	Critère d'effet des produits de transformation
Toxique ou équivalent à toxique, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*[1]	Oui			
Principalement anthropique[2]	Oui		Oui	
Persistant[3]	Sol	Demi-vie ≥ 182 j	4,5 h	M1 (TD_{50} : 463 h) M2 (TD_{50} : 106 h) M3 (TD_{50} : 160,7 h) M4 (TD_{50} : 127 h)
	Eau	Demi-vie ≥ 182 j	Stable à l'hydrolyse (> 30 j)	
	Sédiments	Demi-vie ≥ 365 j	Inconnu	
	Air	Demi-vie ≥ 2 j ou données probantes de transport à grande distance	Substance suceptible d'être aéroportée sur de longues distances, compte tenu de sa pression de vapeur (0,73 Pa) et de la constante de la loi de Henry ($8,077 \times 10^{-10}$ atm m^3/mole). Peut être négligeable selon la préparation commerciale.	
Bioaccumulable[4]	Log $K_{oe} \geq 5$		0,486	
	Facteur de bioconcentration ≥ 5 000		Valeur ou non disponible	
	Facteur de bioaccumulation ≥ 5 000		Valeur ou non disponible	
Le produit est-il une substance de la voie 1 selon la Politique de gestion des substances toxiques (doit répondre aux quatre critères)?			Non, ce produit ne répond pas aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.	Non, ce produit ne répond pas aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

[1] Aux fins de l'évaluation initiale des pesticides en fonction des critères de la Politique de gestion des substances

toxiques, tous les pesticides seront considérés comme étant toxiques ou équivalents à toxiques. S'il y a lieu, l'évaluation des critères de toxicité peut être approfondie (c'est-à-dire si la substance répond à tous les autres critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques).

[2] Aux termes de la politique, une substance est jugée « principalement anthropique » si, de l'avis des experts, sa concentration dans l'environnement est en grande partie attribuable à l'activité humaine plutôt qu'à des sources ou à des rejets naturels.

[3] Si un pesticide et/ou un ou plusieurs de ses produits de transformation répondent à un critère de la persistance dans un milieu donné (sol, eau, sédiments ou air), alors l'ARLA estime que ces substances répondent au critère de la persistance.

[4] L'ARLA privilégie les données obtenues sur le terrain (par exemple, facteur de bioaccumulation) à celles obtenues en laboratoire (par exemple, facteur de bioconcentration), qui sont elles-mêmes préférées aux propriétés chimiques (par exemple, log K_{oe}).

Tableau 8 Agents de préservation pouvant remplacer la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one pour protéger, dans son contenant, un matériau à base d'eau

Matière active	Exemple de préparation commerciale	Numéro d'hom.	Utilisations homologuées
CTA	DOWICIL 75 PRESERVATIVE	27569	Peintures, fluides métallurgiques, micelles
NUO	NUOSEPT 145 PRESERVATIVE LIQUID	25554	Peintures, micelles
BZZ	NIPACIDE BIT 20 LIQUID	27268	Micelles, peintures, fluides métallurgiques
BBG	TEKTAMER 38 A.D.	17325	Peintures, fluides métallurgiques, micelles, produits à polir, cires, détergents liquides
TCM	BUSAN 30WB LIQUID MICROBICIDE	28093	Fluides métallurgiques
BRN	DOWICIL QK-20 ANTIMICROBIAL	27533	Peintures, boues minérales, micelles, produits à polir, cires
OPP	DOWICIDE 1E ANTIMICROBIAL	27893	Produits à polir, fluides métallurgiques
PVK	PREVENTOL CMK-NA PRESERVATIVE	28308	Micelles, fluides métallurgiques, peintures, boues minérales, produits à polir, cires
HHT	GROTAN BK METAL WORKING MICRO-BIOCIDE	11691	Fluides métallurgiques, boues minérales, micelles, peintures, produits à polir, détergents liquides
IST ISL	KATHON (TM) 886 MW BIOCIDE	15245	Fluides métallurgiques, boues minérales, micelles, détergents, produits à polir
KDD	COOL SAVER	21125	Fluides métallurgiques

Matière active	Exemple de préparation commerciale	Numéro d'hom.	Utilisations homologuées
POD	ALGEX LIQUID MICROBICIDE	22587	Fluides métallurgiques
GLT	UCARCIDE 250 PRESERVATIVE	23784	Peintures, fluides métallurgiques
DAZ	AMA-35D-PC	23954	Boues minérales
BND	ULTRA-FRESH SAB	24221	Boues minérales, peintures, micelles, détergents liquides, produits à polir
TBM	ULTRAFRESH DM-50N	14498	Micelles
HDO	NUOSEPT 95 PRESERVATIVE	19201	Micelles, peintures, boues minérales
DMY MMY	GLYCOSERVE LAD	25755	Détergents liquides
MBC DUW	SPECTRUM RX3100 MICROBIOCIDE AGENT	24506	Boues minérales

Annexe II Calcul des paramètres relatifs à l'exposition cutanée des ouvriers de l'industrie de la métallurgie

L'exposition cutanée a été estimée à partir d'une méthode utilisant des valeurs théoriques pour les coefficients de perméabilité cutanée. Les équations utilisées pour calculer le coefficient de perméabilité cutanée sont adaptées d'une corrélation de Potts et Guy (1992), laquelle repose uniquement sur des données humaines *in vitro* (« RAGS-E », 2004). L'équation mesure l'exposition dans des conditions instables à l'aide de la méthode de Cleek et Bunge (1993). Cette méthode a été recommandée par l'EPA (1992) pour estimer l'exposition à des composés organiques présents dans l'eau.

L'application des équations utilisées pour estimer l'exposition cutanée à des matières actives est liée à des incertitudes, notamment :

- L'utilisation du coefficient de perméabilité pour les formulations antimicrobiennes peut occasionner une sous-estimation ou surestimation de l'exposition, puisqu'il est possible qu'une telle formulation diminue ou augmente le potentiel d'absorption cutanée par comparaison à la valeur du coefficient de perméabilité tirée de données obtenues avec de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à l'état pur.

- L'équation utilisée pour calculer les valeurs du coefficient de perméabilité est fondée sur des données *in vitro* plutôt que sur des données *in vivo*. Toutefois, la relation entre les résultats des tests *in vivo* et ceux des tests *in vitro* n'a pas été établie de manière fiable. Dans le cadre de cette démarche, les données utilisées pour calculer le coefficient de perméabilité, qui ont été obtenues dans différentes conditions expérimentales interlaboratoires (caractéristiques des échantillons de peau, température, cellules à diffusion dynamique ou statique, concentration des produits chimiques dans la solution), introduisent un niveau d'incertitude non négligeable.

- Ce modèle part du principe que la concentration de la substance chimique présente dans l'eau, à laquelle la peau est exposée par contact, est constante.

- Ce modèle d'immersion est également appliqué à des parties du corps considérées comme étant exposées par éclaboussement plutôt que par immersion dans une solution.

- La partie E du modèle Risk Assessment Guidance for Superfund s'appuie aussi sur les paramètres B et τ. Les calculs pour ces paramètres sont fonction de nombreuses hypothèses et données de substitution limitées.

La première étape de l'estimation de la dose par voie cutanée consiste à calculer la valeur du coefficient de perméabilité, qui est obtenue à partir de l'Empirical Predictive Correlation for Permeability Coefficient of Organics (EPA), lequel est fondé sur un ensemble de données tirées de l'examen in vitro de l'absorption cutanée d'environ 90 substances chimiques présentes dans l'eau. Cette équation est la suivante :

$$\textbf{Log K}_\textbf{p} \textbf{ = -2,80 + 0,66 Log } \boldsymbol{K}_\textbf{oe} \textbf{ – 0,0056 MM}$$

où

MM	=	masse moléculaire : 115,16
Kp	=	coefficient de perméabilité
Log K_{oe}	=	coefficient de partage *n*-octanol–eau; -0,486

$$\textbf{K}_\textbf{p} \textbf{ = 1,7} \times \textbf{10}^{\textbf{-4}} \textbf{ cm/h}$$

La seconde étape consiste à calculer B, le ratio adimensionnel de deux coefficients de perméabilité : l'un pour la couche cornée, l'autre pour l'épiderme. Le coefficient de perméabilité pour l'épiderme est difficile à déterminer. Dès lors, comme B est estimé sans connaître la perméabilité de l'épiderme, il est plutôt fondé sur des données empiriques et sur la théorie. B est estimé en utilisant l'équation suivante :

$$\textbf{B = P}_\textbf{ce} \textbf{ ([MM]}^{\textbf{0,5}}\textbf{/[2,6 cm/h])}$$

où « P_{ce} » est une estimation de la perméabilité stabilisée de la couche cornée à de l'eau contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one, calculée en utilisant l'équation suivante :

$$\textbf{Log P}_\textbf{ce} \textbf{ = -2,8 – 0,006 (MM) + 0,74 Log } \boldsymbol{K}_\textbf{oe}$$
$$\textbf{P}_\textbf{ce} \textbf{ = 3,7} \times \textbf{10}^{\textbf{-3}}$$

par conséquent,

$$\textbf{B = 1,4} \times \textbf{10}^{\textbf{-2}}$$

« τ » désigne le temps de réponse par événement (exprimé en heures) ou le temps qu'une substance chimique met à traverser la peau, y compris la couche cornée et l'épiderme. « τ » est calculé de la façon suivante :

$$\boldsymbol{\tau} \textbf{ = 0,105} \times \textbf{10}^{\textbf{(0,0056 MM)}}$$
$$\boldsymbol{\tau} \textbf{ = 0,46 h}$$

L'équation pour le calcul de l'exposition cutanée par événement tirée de la partie E du modèle Risk Assessment Guidelines for Superfund de l'EPA (modifiée à partir de l'équation 3.3 pour tenir compte de la surface de contact et du poids corporel et ainsi obtenir les résultats de l'exposition cutanée exprimés en mg/kg p.c./j plutôt qu'en mg/cm^2) est la suivante :

$$\mathbf{E = (FA \times K_p \times SC \times FP \times C_{eau} \times FC \times [T/(1 + B) + 2\tau(1 + 3B + 3B^2/(1 + B)^2])/p.c.}$$

(résultats présentés au tableau 3.4.2)

où

E	=	exposition cutanée totale (mg/kg p.c./j)
FA	=	fraction d'eau absorbée (adimensionnelle, valeur par défaut = 1)
K_p	=	coefficient de perméabilité (1,7 × 10^{-4} cm/h)
SC	=	surface de contact; en présumant un contact des mains et des avant-bras (2 077 cm^2)
FP	=	facteur de protection que confèrent les vêtements; valeur par défaut de 1, qui tient compte du fait que les mains et les avant-bras peuvent ne pas être protégés par des vêtements
C_{eau}	=	concentration de la matière active dans l'eau (dose d'application maximale; 150 ppm [mg/L])
FC	=	facteur de conversion des cm^3 en L; 0,001 L = 1 cm^3
T	=	temps de travail par jour (10 heures par événement ou par jour)
B	=	rapport adimensionnel de deux coefficients de perméabilité (un pour la couche cornée et l'autre pour l'épiderme); 1,4 × 10^{-2}
τ	=	temps de réponse (le temps que met une substance chimique à traverser la peau) par événement ou par jour; 0,46 h/événement
p.c.	=	poids corporel (70 kg)

Références

A. Liste d'études et de renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

N° de document de l'ARLA
Référence

1631254
2008, Applicants name and Manufacturer Info, DACO: 2.1,2.2,2.3,2.3.1,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9 CBI

1631256
2001, Product Chemistry Series 830 Group A: Product Identity, Composition and Analysis of Zonen-MT 100% As An Alternate to Kordek 573T Industrial Microbicide, DACO: 2.12.1,2.13.1,2.13.2 CBI

1631257
2001, Product Chemistry Series 830 group A: Product Identity, Composition and Analysis of Zonen-MT 100% As An Alternative to Kordek 573T Industrial Microbicide (EPA Registration No. 707-255), DACO: 2.13.3 CBI

1631258
1995, Product Chemistry Series 61: Product Identity and Compositions of Kordek 573T Industrial Microbicide, DACO: 2.13.4 CBI

1631259
2001, Biocides Product Directives Common Core Data Set for Active (Chemical) Substances, Parts 2 and 3: Identity, and Physical and Chemical Propoerties of Kordek 573T Industrial Microbicide, DACO: 2.14.1,2.14.10,2.14.11,2.14.12,2.14.13,2.14.2,2.14.3,2.14.

1668949
2008, Waiver, DACO: 2.15 CBI

1790179
2002, Manufacturing method, DACO: 2.11.1,2.11.2,2.11.3,2.11.4 CBI

1792759
2009, Batch Data, DACO: 2.13.3 CBI

1792760
2009, Product Chemistry Series 830 Group A: Product Identity, DACO: 2.12.1,2.13.1,2.13.2,2.13.3 CBI

1792767
Manufacturing address, DACO: 2.2 CBI

1632074
2008, Product Identification, DACO: 3.1.1,3.1.2,3.1.3,3.1.4 CBI

1632075
2001, Product Chemistry Series 830 Group A: Product Identity, Composition and Analysis of Kordek 573F As A manufacturing-Use Product, DACO: 3.2.1,3.2.2,3.2.3,3.3.1,3.4.1,3.4.2 CBI

1632076
2001, Product Chemistry Series 830 Group B: Physical/Chemical Propoerties Studies of Kordek 573F As A Manufacturing-Use Product, DACO: 3.5.11,3.5.12,3.5.13,3.5.15,3.5.2,3.5.4,3.5.6,3.5.7,3.5.8,3.5.9

1632077
2008, Container Material and Description for MIT Products, DACO: 3.5.5

1632078
2003, Product Chemistry Series 830 Group B: Physical/Chemical Properties Studies of Kordek 573F As A Manufacturing-Use Product - (supplement to MRID No. 455116-01), DACO: 3.5.10,3.5.14

1792806
2009, DACO 3.2 Formulation Process, DACO: 3.2.1,3.2.2 CBI

1792807
2009, DACO 3.3.1 Establishing Certified Limits, DACO: 3.3.1 CBI

1632133
2008, Product Identification, DACO: 3.1.1,3.1.2,3.1.3,3.1.4 CBI

1632134
1995, Product Chemistry Kordek 50C Industrial Microbicide End-Use Product, DACO: 3.2.1,3.2.2,3.2.3,3.3.1,3.4.1 CBI

1632135
1995, Product Chemistry Kordek 50C Industrial Microbicide, End-use Product, DACO: 3.5.11,3.5.12,3.5.13,3.5.15,3.5.2,3.5.4,3.5.6,3.5.7,3.5.8,3.5.9

1632136
2008, Container Material and Description for MIT Products, DACO: 3.5.5

1792646
2001, Product Chemistry Series 830 Group B: Physical/Chemical Properties, DACO: 3.2

1632174
2008, Product Identification, DACO: 3.1.1,3.1.2,3.1.3,3.1.4 CBI

1632176
2008, Formulation Process, DACO: 3.2.1,3.2.2 CBI

1632177
2001, Product Chemistry Series 830 Group A: Product Identity, Composition and Analysis, and Product Chemistry Series 830 Group B: Physical/Chemical Properties of Experimental Biocide XB10-R2 [CBI Removed], DACO: 3

1632178
2008, Container Material and Description for MIT Products, DACO: 3.5.5

1632179
2003, Product Chemistry Series 830 Group A: Product Identity, Composition and Analysis, and Product Chemistry Series 830 Group B: Physical/Chemical Properties of Experimental Biocide XB10-R2 [CBI Removed] - (suppl

1632222
2008, Product Identification, DACO: 3.1.1,3.1.2,3.1.3,3.1.4 CBI

1632225
2008, Container Material and Description for MIT Products, DACO: 3.5.5

1632278
2008, Product Identification, DACO: 3.1.1,3.1.2,3.1.3,3.1.4 CBI

1632281
2008, Container Material and Description for MIT Products, DACO: 3.5.5

1669184
2005, Validation of CIS analytical methods to determine RH-886 and RH-573 in soil and sediment samples, DACO: 8.2.2.1,8.2.2.2 CBI

1669185
2007, Development and validation of a residue analytical method for the determination of 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (RH-573) in drinking, surface and sea water, DACO: 8.2.2.3 CBI

1669186
2007, Test method for the determination of 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (RH-573) in drinking, surface and sea water, DACO: 8.2.2.3

2.0 Santé humaine et animale

N° de document de l'ARLA
Référence

1631263
1999, Acute Oral Toxicity Study in Male and Female Rats, DACO: 4.2.1

1631264
1999, Acute Dermal Toxicity Study in Male and Female Rats, DACO: 4.2.2

1631265
1995, RH-573 Technical: Acute inhalation Toxicity Study in Rats, DACO: 4.2.3

1631266
2004, Eye irritation potential of 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one industrial microbiocide:rationale to use surrogate skin irritation data, DACO: 4.2.4

1631267
1997, RH-573 Technical Skin Irrtation Study in Rabbits, DACO: 4.2.5

1631268
1989, RH-24,573: Delayed contact hypersensitivity study in guinea pigs, DACO: 4.2.6

1631269
2000, RH-573 Technical: three month drinking water toxicity study in rats, DACO: 4.3.1

1631270
1994, Kathon biocide: 24-month drinking water chronic/oncogenic study in rats, DACO: 4.4.4

1631272
2003, A two-generation reproductive toxicity study of 2-methyl-4-isothiazolin-3-one administered via drinking water in rats, DACO: 4.5.1

1631274
2003, An oral (gavage) developmental toxicity study of 2-methyl-4-isothiazolin-3-one in rats, DACO: 4.5.2

1631275
2003, An oral (gavage) developmental toxicity study of 2-methyl-4-isothiazolin-3-one in rabbits, DACO: 4.5.3

1631276
1999, Kordek 573T: Salmonella typhimurium Gene Mutation Assay (Ames Test), DACO: 4.5.4

1631277
2000, Kordek 573T: Test for chemical induction of gene mutation at the HGPRT locus in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells with and without metabolic activation with a confirmatory assay, DACO: 4.5.5

1631278
2000, Mutagenicity test on Kordek 573T: measuring chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells, DACO: 4.5.6

1631279
2000, Kordek 573T: Micronuceus Assay in CD-1 Mouse Bone Marrow Cells, DACO: 4.5.7

1631280
2005, Metabolism and pharmacokinetics of 14C-RH-573 in the rat, DACO: 4.5.9

1668951
2008, Short Term Dermal Toxicity Potential of Kordek 573T Microbicide (TGAI) Rationale to use Surrogate Dermal Data, DACO: 4.3.5 CBI

1668952
2008, Justification for the non-submission of data: Chronic toxicity/Oncogenicity, DACO: 4.4.3 CBI

1792768
2002, Single Dose Oral Toxicity LD 50 in Rats, DACO: 4.2.1

1792769
2000, Kordek 573T Acute Oral Toxicity Study in Male and Female Mice, DACO: 4.2.1

1792770
1972, N-methyl malanamic Acid Acute Oral Toxicity Study in Male and Female Rats, DACO: 4.2.1

1792771
2000, Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs, DACO: 4.2.6

1792772
2001, Methylisothiazolinone 20% Open Epicutaneous test in quinea pigs, DACO: 4.2.6

1792773
2003, N-(methyl)Malanamic Acid Local Lymp Node Assay, DACO: 4.2.6

1792774
2003, Methylisothiazolone Local Lymph Node Assay, DACO: 4.2.6

1792775
2004, 13 week Dietary Toxicity Study in Dogs, DACO: 4.3.1,4.3.2

1792776
1977, Three Month Subchronic Oral Safety Evaluation Study in Rats, DACO: 4.3.1

1792778
2009, waiver, DACO: 4.3.6

1792779
1983, Kathon 886 MMPA process 13-wk Inhalation Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.6

1792782
1982, Genetic Toxicology Report, DACO: 4.5.4

1792783
2005, n-Methyl Malonamic Acid: Bacterial Reverse Mutation (Ames) Assay, DACO: 4.5.4

1792784
2009, In vivo/In Vitro Unscheduled DNA synthesis in Rat Primary Hepatocyte Cultures at Two Timepoints with a Dose Rangefinding Assay, DACO: 4.5.8

1792786
2003, Tissue Distribution of C-RH-573 in the Mouse, DACO: 4.5.9

1792787
2005, Metabolism of 14C-RH-573 in the Biliary Cannulated Rat, DACO: 4.5.9

1632079
Acute Toxicology Summary and Waiver, DACO: 4.1, 4.6.4

1632080
2008, Justification to Submit Kordek 50C Toxicity Studies for Canadian Registration of Kordek LX5000 and Kordek 573F. DACO: 4.6

1632082
1999, Kordek 50C Acute Oral Toxicity Study in male and female Rats, DACO: 4.6.1

1632084
1999, Kordek 50C Acute Dermal Toxicity study in Male and Female Rats, DACO 4.6.2

1632086
2001, Kordek 573F Acute Inhalationl Toxicity study in Rats, DACO 4.6.3

1632088
1999, Kordek 50C Skin Irritation Study in Rabbits, DACO 4.6.5

1792648
Dermal Sensitization waiver, DACO 4.6.6

1632184
2008, Eye Irritation Potential of Kordek MLX, Rocima 550 and Neolone M10 Industrial Microbicides: Rationale to Use Surrogate Skin Data, DACO 4.6.4

1632185
2008, Skin Irritation Potential of Kordek MLX, Rocima 550 and Neolone M10 Industrial Microbicides: Rationale to Use Surrogate Skin Data, DACO 4.6.5

1632186
2008, Skin Sensitization Potential of Kordek MLX, Rocima 550 and Neolone M10 Industrial Microbicides: Rationale to Use Surrogate Skin Data, DACO 4.6.6

1222053
Abstracts of Acute Oral Tox Studies, DACO: 4.1

1222057
1971, Acute Dermal Tox – Reports, DACO: 4.2.2

1147945
1991, Kathon 886F Biocide Acute Inhalation Toxicity Study in Rats (91P-018;91R-018) +Plus Report Supplement No. 91R-018A (Kathon 886), DACO: 4.2.3

1222064
1982, Acute Dermal Sensitization – Reports, DACO: 4.2.6

1222072
1973, Short Term Inhalation Tox Report, DACO: 4.3.6

1222070
1974, Short Term Oral Tox Reports, DACO: 4.3.1

1239173
1982, Kathon 886 NAR Three Month Rat Drinking Water Study and one Generation Reproduction Study (81P-398;81R-162), DACO: 4.3.1,4.5.1

1147947
1992, Kathon Biocide: Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in Rabbits (91P-074;91R-O74)(KATHON 886), DACO: 4.5.2

1222077
1980, Teratogenicity – Reports, DACO: 4.5.2

1147950
1991, Kathon 886MW Biocide: Test for Chemical Induction of Unscheduled DNA Synthesis in Rat Primary Hepatocyte Cultures by Autoradiography(90RC-168;0159-5100)(Kathon 886), DACO: 4.5.4

1147948
1992, Kathon 886MW Biocide: Acute Test for Chemical Induction of Chromosome Abberation in Mouse Bone Marrow Cells In Vivo (92RC-0054;0202-1541)(Kathon 886), DACO: 4.5.4

1147949
1991, Kathon 886MW Biocide: Acute Test for Chemical Induction of Chromosome Abberation on Mouse Bone Marrow Cells In Vivo (90RC-169;0159-1541)(Kathon 886), DACO: 4.5.4

1632146
2008, Use Description/Scenario, DACO: 5.1, 5.2

1632147
2008, Use Description/Scenario, DACO: 5.3

1792651
2009, Use Description/Scenario, DACO: 5.2

1792654
2005, in vitro dermal absorption study, DACO: 5.8

1999984
2010, Use Description/Scenario Clarification, DACO: 5.2

1999985
2010, Use Description/Scenario Clarification, DACO: 5.2

3.0 Environnement

N[o] de document de l'ARLA
Référence

1631282
1992, Hydrolysis of 14C RH-573 @ pH 5, 7 and 9. DACO 8.2.3.2.

1669187
2006, Aerobic transformation of RH 573 in soil. DACO 8.2.3.4 (CBI).

1669188
2001, Adsorption and desorption of [14C]-RH-573 in three soils and one sediment. DACO 8.2.4.2 (CBI).

1631286
1983, Acute toxicity of RH-573 to Daphnia magna. DACO 9.3.3.

1631289
1983, Acute toxicity of RH-573 to rainbow trout (Salmo gairdneri). DACO 9.5.2.1.

4.0 Valeur

N[o] de document de l'ARLA
Référence

1632151
2008, Mode of Action, DACO: 10.2.1

1632153
2008, Kordek MLX and Kordek LX 5000 Microbicides Efficacy for Preservation of Latex Emulsions, DACO: 10.2.3.2(E) CBI

1632154
2008, Efficacy of Kordek LX 5000 Biocide as a Preservative for Metalworking Fluids (MWF), DACO: 10.2.3.2(E) CBI

1632196
2008, Efficacy of Kordek MLX Biocide as a Presevative for Mineral Slurries, DACO: 10.2.3.2(E) CBI

1632241
2002, Rocima 550 Microbicide Industrial Preservative Efficacy Studies, DACO: 10.2.3.2(E) CBI

1632299
2008, Neolone M-10 Microbicide Efficacy for Preservation of Industrial and Household Products, DACO: 10.2.3.2(E) CBI

B. Autres renseignements considérés

i) Renseignements publiés

1.0 Chimie

2.0 Santé humaine et animale

Basketter, D. A, Clapp, C., Jefferies, D., Safford, B., Ryan, C.A., Gerberick, F., Dearman, R.J. and I. Kimber. 2005. Predictive identification of human skin sensitization thresholds. Contact Dermatitis 53(5), 260–267.

Greaves I.A., E.A. Eisen, T.J. Smith, L.J . Pothier, D. Kriebal, S.R. Woskie, S.M. Kennedy, S. Shalat and R.R. Monson. 1997. Respiratory Health of Automobile Workers Exposed to Metal-Working Fluid Aerosols; Respiratory Symptoms. American Journal of Industrial Medicine 32:450-459.